

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

CATEDRA DE BIOLOGIE MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ UMANĂ

Mariana Sprincean

PATOLOGIILE GENETICE ÎN CONTEXTUL
GENETICII MEDICALE
Ghid metodologic

Chișinău, 2025



CATEDRA DE BIOLOGIE MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ UMANĂ

Mariana Sprincean

PATOLOGIILE GENETICE ÎN CONTEXTUL GENETICII MEDICALE

Ghid metodologic

Chișinău, 2025
Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”

CZU: 616-056.7:575(075.8)

S 74

Aprobat de Consiliul de Management al Calității al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 10 din 4.07.2025

Autor:

Mariana Sprincean, dr. hab. șt. med., conf. univ., Catedra de biologie moleculară și genetică umană a USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Ninel Revenco, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef departament, Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”

Svetlana Hadjiu, dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”

Ion Mihu, dr. hab. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”

Larisa Crivceanscaia, dr. hab. șt. med., conf. univ., Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu”

În redacția autorului.

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Sprincean, Mariana.

Patologiile genetice în contextul geneticii medicale: Ghid metodologic / Mariana Sprincean; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Catedra de Biologie Moleculară și Genetică Umană. – Chișinău: CEP Medicina, 2025. – 184 p.: fig. color.

Bibliogr.: p. 183-184 (34 tit.). – În red. aut. – [50] ex.

ISBN 978-9975-82-440-8.

616-056.7:575(075.8)

S 74

ISBN 978-9975-82-440-8

© CEP Medicina, 2025

© M. Sprincean, 2025

CUPRINS

Abrevieri	4
Notă de introducere.....	6
Scopul și obiectivele lucrării	7
Capitolul 1. Considerații generale privind bolile genetice	10
1.1. Obiectul de studiu al geneticii medicale	10
1.2. Noțiuni fundamentale	12
1.3. Bolile genetice	16
1.4. Bolile cromozomiale	22
Sindroamele submicroscopice	59
Subiecte de control	70
Capitolul 2. Bolile monogenice	72
2.1. Ereditatea monogenică sau mendeliană	72
2.2. Clasificarea bolilor monogenice	81
2.3. Cele mai frecvente boli monogenice	82
2.4. Metode contemporane de studiu al patologiilor genetice	113
2.5. Consultul medico-genetic	116
2.6. Diagnosticul prenatal	121
2.7. Impactul medico-social al patologiei genetice	130
2.8. Aspecte bioetice în consultul medico-genetic	133
Subiecte de control	140
Capitolul 3. Sindroamele genetice	141
3.1. Aspecte generale privind sindroamele genetice	141
3.2. Cele mai frecvente sindroame genetice	146
Subiecte de control	171
Capitolul 4. Metode contemporane de diagnostic și tratament al bolilor genetice	172
4.1. Testarea genetică a bolilor genetice	172
4.2. Principii de tratament al bolilor genetice	173
Subiecte de control	175
Teste	176
Bibliografie selectivă	183

ABREVIERI

AB0 – grupă sanguină

AC – anomalii cromozomiale

AD – autozomal-dominant

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) – sindromul hiperactivității și deficitului de atenție

ADN – acid dezoxiribonucleic

AFP – alfa-fetoproteină

AR – autozomal-recesiv

Array CGH (Comparative Genomic Hybridization) – hibridizare genomică comparativă

ARN – acid ribonucleic

BRCA1/2 – gena cancerului de sân

CAG – citozină, adenină, guanină (nucleotide)

CGH – microarray

CMG – consult medico-genetic

CNV (Copy Number Variation) – variația numărului de copii ale unei regiuni de ADN

DMB – distrofie musculară Becker

DMD – distrofie musculară Duchenne

DP – diagnosticul prenatal

DPG – diagnostic prenatal genetic

DSA – defect de sept atrial

DSV – defect de sept ventricular

ERT (Enzyme Replacement Therapy) – terapie de substituție enzimatică

EUS – examen ultrasonografic

FC – fibroză chistică

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) – hibridizarea fluorescentă in situ

FIV/ICSI – tehnici de fertilizare in vitro

IQ – coeficient de inteligență

LAM-M7 – leucemie acută mieloidă megacariocitară

LCR – lichid cefalorahidian

LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy) – neuropatie optică ereditară Leber

LLA – leucemie limfoblastică acută

MCM – malformații congenitale multiple

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) – amplificarea sondei dependentă de ligatura multiplexă

NGS (Next-Generation Sequencing) – secvențierea de nouă generație

NIPT (Noninvasive Prenatal Testing) – testare prenatală neinvazivă

OI – osteogeneză imperfectă

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PCR (Polymerase Chain Reaction) – reacție de polimerizare în lanț

PG – patologii genetice

PKU (Phenylketonuria) – fenilcetonurie

RCIU – restricție de creștere intrauterină

RMN – rezonanță magnetică nucleară

SNC – sistem nervos central

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – modificarea unui singur nucleotid

TC – tomografie computerizată

TESE (Testicular Sperm Extraction) – extracție testiculară a spermei

UPD (Uniparental Disomy) – disomie uniparentală

WES (Whole Exome Sequencing) – secvențierea întregului exom

WGS (Whole Genome Sequencing) – secvențierea întregului genom

XD – X-dominant

XR – X-recesiv

NOTĂ DE INTRODUCERE

Ghidul metodologic „Patologiile genetice în contextul geneticii medicale” reprezintă un material de referință destinat specialiștilor din domeniul sănătății, în mod particular celor implicați în genetica medicală, obstetrică, pediatrie, neurologie, oncologie, biologie moleculară și medicină de familie. Într-o perioadă în care progresul științelor biomedicale este accelerat, iar bolile genetice ocupă un loc din ce în ce mai important în patologia umană, elaborarea unui ghid dedicat acestor afecțiuni este o necesitate stringentă.

Incidența crescută a bolilor genetice, impactul lor asupra calității vieții pacienților și complexitatea abordării diagnosticului și terapiei impun o pregătire continuă a specialiștilor. În plus, dezvoltarea tehnologiilor genetice a dus la descoperirea unui număr tot mai mare de mutații și sindroame genetice, iar integrarea testelor genetice în practica medicală curentă devine o prioritate.

Ghidul oferă o abordare multidisciplinară și actualizată a patologiilor genetice, fiind structurat astfel încât să faciliteze înțelegerea mecanismelor patogenetice, identificarea timpurie a bolilor, stabilirea unui diagnostic corect și alegerea unor strategii adecvate de prevenție și de tratament. De asemenea, se subliniază importanța consilierii genetice atât pentru pacient, cât și pentru membrii familiei acestuia, având în vedere implicațiile ereditare ale acestor patologii.

Tematica ghidului include:

- principii fundamentale ale geneticii medicale și actualizarea terminologiei în domeniu;
- clasificarea bolilor genetice: monogenice, poligenice, multifactoriale, cromozomiale;
- rolul biologiei moleculare și al testelor genetice moderne în diagnosticul prenatal, postnatal și preimplantator;
- aspecte clinice și terapeutice în patologiile genetice: de la managementul simptomatic la terapia genică și terapiile țintite;
- etica și bioetica în genetica medicală, cu accent pe protecția datelor genetice și pe drepturile pacientului;

- impactul bolilor genetice asupra sănătății publice și importanța programelor de screening genetic.

Lucrarea vine în sprijinul medicilor și altor profesioniști din domeniul sănătății pentru a răspunde provocărilor actuale legate de:

- creșterea prevalenței bolilor genetice și rare;
- integrarea testelor genetice în practica medicală de rutină;
- necesitatea unui diagnostic timpuriu și a intervențiilor personalizate;
- implementarea unor politici de prevenție genetică și de consiliere specializată.

Obiectivul principal al ghidului constă în prezentarea progreselor realizate în domeniul geneticii medicale, dezvoltarea cunoștințelor teoretice și practice privind patologiile genetice și crearea unei baze solide pentru managementul integrat al acestor afecțiuni în contextul medicinei moderne.

Totodată, ghidul are rolul de a promova o colaborare interdisciplinară reală între specialități, esențială în evaluarea și îngrijirea pacientului cu patologie genetică. Prin aceste demersuri, se contribuie la îmbunătățirea calității serviciilor medicale, la optimizarea prognosticului pacientului și la reducerea impactului social și economic al bolilor genetice.

Actualul ghid metodologic se adresează studenților la medicină, medicilor rezidenți, medicilor-geneticieni, obstetricienilor, pediatriilor, neonatologilor, neurologilor, oncologilor, biologilor moleculari, specialiștilor în reproducerea umană asistată și medicilor de familie, oferindu-le un cadru comprehensiv pentru înțelegerea și aplicarea noțiunilor de genetică medicală în activitatea clinică.”

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII

Scopul principal al ghidului metodologic „Patologiile genetice în contextul geneticii medicale” este de a le oferi specialiștilor din domeniul sănătății un suport teoretic și practic actualizat, necesar pentru înțelegerea, identificarea, diagnosticul, prevenția și managementul bolilor genetice.

Lucrarea își propune:

- să dezvolte cunoștințele specialiștilor cu privire la mecanismele moleculare și genetice implicate în apariția și transmiterea patologiilor ereditare;
- să sistematizeze metodele moderne de diagnostic genetic, incluzând testele de screening, analiza citogenetică, testele moleculare și tehnologiile de secvențiere genomică;
- să promoveze integrarea consilierii genetice în practica medicală, subliniind importanța evaluării riscului genetic familial și a sprijinului psihologic acordat pacienților și familiilor acestora;
- să faciliteze aplicarea unui management personalizat al pacientului cu boală genetică, punând accent pe tratamentele simptomatice, terapiile inovatoare și posibilitățile de intervenție timpurie;
- să încurajeze implementarea programelor de prevenție genetică – atât la nivel individual, cât și la nivel populațional – prin screening genetic, diagnostic prenatal, preimplantator și consiliere reproductivă;
- să contribuie la formarea continuă a specialiștilor și la perfecționarea profesională în domeniul geneticii medicale, oferind un cadru metodologic clar și structurat.

Prin editarea acestui ghid se urmărește creșterea nivelului de competență profesională în domeniul geneticii medicale, dezvoltarea unei abordări interdisciplinare eficiente și consolidarea strategiilor de sănătate publică orientate spre diagnosticare la timp, prevenție și tratament personalizat în patologiile genetice.

În lucrarea elaborată au fost trasate următoarele **obiective principale**:

1. Familiarizarea specialiștilor cu noțiunile fundamentale ale geneticii medicale, necesare pentru înțelegerea mecanismelor de apariție și de transmitere a bolilor genetice.
2. Clasificarea și sistematizarea patologiilor genetice, cu evidențierea particularităților clinice ale fiecărui tip de afecțiune: monogenică, poligenică, multifactorială sau cromozomială.
3. Prezentarea metodelor moderne de diagnosticare genetică – de la citogenetică și biologie moleculară la tehnicile avansate de secvențiere genomică.

4. Analiza etapelor consilierii genetice, incluzând evaluarea riscului genetic, comunicarea informațiilor către pacient și familia acestuia și ghidarea în luarea deciziilor medicale.

5. Descrierea strategiilor de prevenție a bolilor genetice, prin programe de screening, diagnostic prenatal, preimplantator și consiliere reproductivă.

6. Evidențierea implicațiilor etice și legale ale utilizării informației genetice în practica medicală, protecția datelor genetice și respectarea drepturilor pacientului.

7. Promovarea unei abordări interdisciplinare în evaluarea și tratamentul pacienților cu boli genetice prin colaborare între geneticieni, obstetricieni, pediatri, neurologi și alți specialiști.

8. Crearea unei baze metodologice pentru pregătirea și formarea continuă a personalului medical implicat în genetică medicală și medicina personalizată.

Abilități practice:

- Abilitate în însușirea metodologiei și a particularităților efectuării diagnosticului clinico-genetic al principalelor boli genetice.

- Abilitate în diferențierea formelor clinice ale patologiilor genetice.

- Stabilirea unui diagnostic genetic diferențial pe baza datelor clinice, paraclinice și genetice disponibile.

- Identificarea riscului genetic familial și elaborarea arborelui genealogic (pedigriului), pentru a evalua transmiterea ereditară a bolii.

- Aplicarea corectă a etapelor consilierii genetice: informarea pacientului, explicarea riscurilor, opțiunilor terapeutice și reproductiv-genetice.

- Colaborarea eficientă în echipe interdisciplinare, participând la elaborarea planului de diagnostic, tratament și urmărire a pacientului cu patologie genetică.

- Înțelegerea și aplicarea principiilor etice privind confidențialitatea datelor genetice, consimțământul informat și protecția pacientului.

- Promovarea profilaxiei primare și celei secundare prin identificarea timpurie a pacienților cu risc genetic și orientarea către programe de screening adecvate.

CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND BOLILE GENETICE

1.1. Obiectul de studiu al geneticii medicale

Genetica medicală este o ramură fundamentală a medicinei care cercetează rolul eredității în etiologia patologiilor umane. Aceasta analizează modul în care trăsăturile genetice, mutațiile și anomaliile cromozomiale se transmit de la o generație la alta, în conformitate cu legile mendeliene sau cu mecanismele eredității non-mendeliene. În același timp, genetica medicală elaborează metode de diagnostic, tratament și profilaxie pentru maladiile genetice, precum și pentru patologii multifactoriale, în care factorii genetici determină predispoziția la boală, alături de factorii de mediu.

Altfel spus, genetica medicală reprezintă puntea de legătură între genetica fundamentală și practica medicală clinică. Ea studiază aplicarea cunoștințelor despre genomul uman în prevenirea, diagnosticarea și tratamentul bolilor, având o contribuție esențială în medicina personalizată și de precizie.

Printre direcțiile de cercetare și activitate ale geneticii medicale se regăsesc:

- Mecanismele ereditare ce mențin homeostaza organismului, influențând sănătatea și longevitatea.
- Rolul factorilor ereditari în etiologia bolilor, prin studiul mutațiilor genetice, a polimorfismelor și a alelelor implicate în patologie.
- Interacțiunea dintre ereditate și mediu în apariția și dezvoltarea bolilor complexe (de ex., diabet zaharat, cancer, boli cardiovasculare).
- Determinarea influenței genetice asupra manifestărilor clinice ale bolilor, fie ele ereditare sau neereditare (variabilitatea fenotipurilor).
- Studiul farmacogeneticii și farmacogenomiei, pentru a adapta tratamentele la profilul genetic individual al pacientului, prevenind reacțiile adverse sau eșecul terapeutic.

Domenii conexe studiate în genetica medicală

Genetica medicală, ca știință teoretică și clinică, include multiple subdomenii:

- genomica: studiul structurii, funcției și variațiilor genomului uman;
- citogenetica: analiza cariotipului, identificarea anomaliilor cromozomiale;
- genetica moleculară și biochimică: analiza genelor, mutațiilor punctiforme, defectelor metabolice ereditare;
- imunogenetica: studiul genetic al sistemului imunitar și al predispoziției genetice la boli autoimune sau imunodeficiențe;
- genetica dezvoltării: analiza genetică a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare;
- genetica populațională: studiul frecvenței mutațiilor și al distribuției lor în populație;
- genetica clinică: aplicarea acestor cunoștințe în diagnosticul, tratamentul și consilierea pacientului.

Rolul geneticii clinice

Genetica clinică, parte integrantă a geneticii medicale, se ocupă cu:

- diagnosticul bolilor genetice;
- estimarea riscului de recurență în familie;
- consilierea genetică a pacientului și a familiei acestuia;
- prevenția transmiterii bolii la descendenți;
- participarea la managementul pacientului cu afecțiuni genetice.

Actualmente, genetica clinică se bazează pe un ansamblu de metode moderne: genomică, citogenetică, genetică biochimică, imunogenetică, genetică moleculară, dar și pe epidemiologia genetică și genetica celulelor somatice (de ex., în cancerul ereditar).

Impactul bolilor genetice

Până în prezent, au fost descrise peste 11.000 de boli genetice. Acestea afectează orice organ sau sistem, pot debuta la orice vârstă și au, în general, o evoluție severă, cronică și progresivă. De cele mai multe ori, bolile genetice duc la:

- handicap fizic sau neuromotor;

- deficiențe senzoriale (auz, văz);
- retard mintal sau tulburări din spectrul autismului;
- scăderea semnificativă a calității vieții.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), aproximativ 5% din totalul nou-născuților prezintă o patologie genetică, ceea ce contribuie semnificativ la rata mortalității infantile și la morbiditatea pe termen lung.

Costurile de îngrijire pentru pacienții cu boli genetice sunt înalte atât pentru sistemul medical, cât și pentru familiile acestora, iar povara socială este semnificativă.

Necesitatea intervenției timpurii

Pentru a diminua impactul acestor boli, sunt necesare:

- programe de screening genetic;
- diagnostic prenatal și preimplantator;
- consiliere genetică pentru familiile afectate;
- strategii de prevenție și de intervenție timpurie.

Adoptarea unor politici de sănătate publică orientate spre diagnosticul timpuriu și profilaxie poate reduce considerabil frecvența bolilor genetice severe, astfel îmbunătățind calitatea vieții persoanelor afectate.

1.2. Noțiuni fundamentale

Genetica este știința care studiază ereditatea și variabilitatea organismelor vii, adică transmiterea caracterelor de la o generație la alta și diversitatea acestora în cadrul speciilor sau între specii. Genetica are aplicații în numeroase domenii: medicină, agricultură, biologie moleculară, biotehnologie, dar mai ales în medicina personalizată.

Prin **caracter ereditar** se înțelege trăsătura biologică ce se transmite cu fidelitate de la o generație la alta, fiind determinată de materialul genetic. Această caracteristică poate fi morfologică, biochimică, fiziologică sau comportamentală. Caracterele ereditare pot fi *continue* (de ex., înălțimea, tensiunea arterială) sau *discontinue* (de ex., grupa sanguină AB0).

Cromozomii sunt purtătorii materialului genetic, structuri dinamice formate din ADN și proteine histonice. Ei sunt vizibili în timpul

diviziunii celulare (mitoză și meioză). La om, cromozomii sunt organizați în 23 de perechi: 22 de perechi de autozomi și o pereche de cromozomi sexuali (gonozomi: XX la femei, XY la bărbați).

Telomerii sunt secvențe repetitive la capătul cromozomilor care protejează ADN-ul de degradare. Scurtarea lor se asociază cu îmbătrânirea celulară.

Centromerul reprezintă regiunea care unește cromatidele surori și este esențială pentru separarea corectă a cromozomilor în timpul diviziunii celulare.

Anomaliile cromozomiale sunt modificări numerice sau structurale care pot duce la sindroame genetice (de ex., trisomia 21, deleția 22q11.2).

Cariotipul reprezintă totalitatea caracteristicilor cromozomiale (număr, dimensiune, formă, structură) specifice unui individ. Cariotipul uman normal este 46,XX pentru femei și 46,XY pentru bărbați. Analiza cariotipului permite depistarea anomaliilor cromozomiale.

Garnitura diploidă și haploidă

- *Diploid* ($2n = 46$) – celulele somatice conțin câte doi cromozomi omologi.

- *Haploid* ($n = 23$) – gameții (ovul, spermatozoid) conțin un singur set de cromozomi.

Diviziunea celulară: mitoză și meioza

Mitoza este diviziunea celulelor somatice, asigurând conservarea fidelă a informației genetice.

Meioza reprezintă diviziunea celulelor germinale, producând gameți cu număr redus de cromozomi, pentru a păstra constant numărul de cromozomi în urma fecundației.

Crossing-overul (recombinarea cromozomială) este schimbul de material genetic între cromozomii omologi în profaza I a meiozei, crescând variabilitatea genetică.

Gena este unitatea de bază a eredității, formată dintr-o secvență specifică de ADN ce codifică sinteza unei proteine sau ARN funcțional.

- **Gene codante** – gene care determină sinteza de proteine.

- **ARN noncodant** – regiuni ale genomului care nu codifică proteine, dar au un rol în reglarea expresiei genelor (de ex., miARN, siARN, lncARN).

- **Gene de reglare** – gene implicate în controlul expresiei altor gene (de ex., factori de transcripție).

Genotipul și fenotipul

Genotipul este totalitatea genelor moștenite de un individ.

Fenotipul reprezintă expresia observabilă a genotipului în interacțiune cu mediul, incluzând caracteristicile fizice, biochimice, comportamentale.

Epigenetica studiază modificările de expresie genică ce nu implică schimbări ale secvenței ADN (de ex., metilarea ADN, modificări ale histonelor).

Alelismul genelor

Alelele sunt variante ale aceleiași gene situate pe cromozomi omologi.

Alele multiple reprezintă mai multe variante ale aceleiași gene ce pot exista în populație (de ex., sistemul AB0).

Dominanță și recesivitate

- **Alelă dominantă** – se exprimă în prezența unei alele recesive.
- **Alelă recesivă** – se exprimă doar în stare homozigotă.
- **Codominanță** – ambele alele se exprimă simultan (de ex., grupa de sânge AB).

- **Dominanță incompletă** – fenotip intermediar între cele două alele (de ex., culoarea florilor la *Mirabilis jalapa*).

Homozigot și heterozigot

Homozigot – individ cu două alele identice pentru un caracter.

Heterozigot – individ cu alele diferite pentru un caracter.

Polimorfism genetic

Polimorfismul este existența mai multor variante ale unei secvențe de ADN în populație, cu o frecvență $\geq 1\%$. Poate fi de tip:

- **SNP** (Single Nucleotide Polymorphism) – modificarea unui singur nucleotid;

- *CNV* (Copy Number Variation) – variația numărului de copii ale unei regiuni de ADN.

Imprinting genetic

Imprintingul genomic reprezintă expresia diferențiată a genelor în funcție de originea parentală, fiind un proces epigenetic. Anomaliile de imprinting determină boli precum:

- sindromul Prader-Willi (deleția paternală 15q11-13);
- sindromul Angelman (deleția maternă 15q11-13);
- sindromul Beckwith-Wiedemann (alterări la nivelul 11p15).

Congenital

Termenul **congenital** desemnează orice trăsătură prezentă la naștere, indiferent dacă este genetică sau dobândită în timpul sarcinii.

Ereditatea este capacitatea unui organism de a transmite urmașilor propriile caracteristici biologice. Ea asigură continuitatea speciilor și stabilitatea informației genetice.

Variabilitatea se referă la totalitatea diferențelor genetice și fenotipice dintre indivizi și populații. Poate fi:

- *ereditară* – determinată genetic, transmisibilă;
- *neereditară* – determinată de factori de mediu.

✓ Variabilitatea ereditară are două mecanisme:

A. Recombinările genetice

1. Recombinarea *genomică* – combinarea materialului genetic în urma fecundației.
2. Recombinarea *cromozomială* – crossing-over între cromozomi omologi.
3. Recombinarea *genică* – schimb de segmente între gene alele.

B. Mutațiile

1. Mutații *genice* – modificări la nivelul secvenței unei gene.
2. Mutații *cromozomiale* – modificări structurale sau numerice ale cromozomilor.
3. Mutații *somatice* și *germinale* – mutațiile pot apărea în celulele somatice (de ex., cancer) sau în celulele germinale (transmisibile).

1.3. Bolile genetice

Bolile genetice reprezintă stări patologice determinate preponderent de factori genetici ce apar ca o consecință a erorilor (mutațiilor) la nivelul materialului ereditar.

Particularitățile bolilor genetice

La baza particularităților clinice ale bolilor genetice stau legile genetice fundamentale privind acțiunea și interacțiunea genelor, dar și interacțiunea dintre gene și factorii de mediu. În funcție de natura alterării genetice, bolile pot fi monogenice, cromozomiale, mitocondriale sau multifactoriale, iar expresia lor clinică variază în funcție de mecanismele genetice implicate.

Caracteristici principale

a. Determinarea prenatală a bolii genetice

Bolile genetice își au originea în defectele materialului genetic, care apar fie în timpul gametogenezei, fie în perioada timpurie a embriogenezei. Defectul genetic poate fi prezent de la începutul vieții embrionare, ceea ce înseamnă că boala este determinată prenatal, indiferent de momentul apariției simptomelor.

b. Caracterul congenital al patologiei

Bolile genetice sunt frecvent congenitale, dar nu obligatoriu toate se manifestă la naștere. Debutul bolii genetice poate avea loc în diferite etape ale vieții.

- *În perioada intrauterină* pot apărea avorturi spontane, sarcini oprite în evoluție, hidrops fetal, sindromul Edwards (trisomia 18), malformații multiple sau retard de creștere intrauterină.

- *În perioada neonatală* sunt evidente sindroame cromozomiale, precum sindromul Down, Turner, sau anomalii metabolice (de ex., hiperplazia suprarenală congenitală).

- *În copilăria mică sau la vârsta adultă*: unele boli genetice pot debuta tardiv, precum boala Huntington, polipoza adenomatoasă familială sau anumite cardiomiopatii genetice.

Conform studiilor actuale, peste 25% din bolile genetice se manifestă în perioada prenatală, iar multe dintre ele asociază malformații vizibile la naștere.

Boli genetice cu debut întârziat. Există boli genetice cu manifestare tardivă, precum unele forme de cancer ereditar (sindromul Lynch, cancerul de sân BRCA1/2), ataxia Friedrich, polichistoză renală autozomal-dominantă etc., care nu se manifestă la naștere, dar au cauză genetică certă.

c. Caracterul ereditar al patologiei

Bolile genetice pot fi moștenite conform tiparelor de transmitere mendeliene sau pot fi cauzate de mutații noi, apărute de novo:

- transmisie *autozomal-dominantă* (de ex., neurofibromatoza tip 1, sindromul Marfan);
- transmisie *autozomal-recesivă* (de ex., mucoviscidoza, fenilcetonuria);
- transmisie *X-linkată recesivă* (de ex., hemofilia A, distrofia musculară Duchenne);
- transmisie *mitochondrială* – exclusiv pe linie maternă (de ex., neuropatia optică ereditară Leber).

Mutațiile de novo apar frecvent în bolile genetice rare, mai ales în cele ce reduc fertilitatea sau afectează sever starea pacientului, fiind întâlnite în aproximativ 50% din cazurile de neurofibromatoză de tip 1 sau sindrom Marfan.

d. Caracterul familial

Unele boli genetice apar la mai mulți membri ai familiei, iar istoricul familial poate oferi indicii importante pentru stabilirea diagnosticului. Totuși:

- unele maladii genetice pot apărea sporadic (de novo), fără istoric familial cunoscut;
- există boli care pot părea familiale, dar nu sunt genetice (de ex., bolile infecțioase transmise în mediul familial: tuberculoză, hepatite, infecțiile TORCH).

Consilierea genetică familială este esențială pentru stabilirea riscului de recurență și pentru elaborarea planurilor de prevenție sau de screening familial.

e. Caracterul cronic, progresiv, recidivant

Bolile genetice sunt, în general, cronice și progresive, deoarece mutația este prezentă în toate celulele organismului sau în majoritatea

lor, acționând continuu. În lipsa unui tratament etiologic, boala evoluează cu agravare treptată a simptomelor. Exemple:

- în mucoviscidoză, infecțiile pulmonare recurente duc la bronșiectazii și insuficiență respiratorie cronică;
- în fermentopatii (de ex., fenilcetonurie), acumularea substanțelor toxice provoacă afectarea ireversibilă a sistemului nervos central dacă nu se instituie dieta de timpuriu.

Penetranța variabilă și expresivitatea clinică determină severitatea diferită a simptomelor între persoane cu aceeași mutație genetică.

f. Rezistența la tratamentele tradiționale

Tratamentul bolilor genetice este adesea dificil din mai multe cauze.

- Nu există tratamente curative pentru majoritatea bolilor genetice.
- Terapia simptomatică are efecte limitate și temporare.
- În unele cazuri, singura soluție este terapia genică sau terapia de substituție enzimatică (de ex., în boala Gaucher, Fabry).
- Terapia genică se află în dezvoltare pentru boli precum distrofia musculară Duchenne, hemofilia sau amauroza Leber.
- Editarea genetică (CRISPR-Cas9) – potențial viitor pentru corectarea mutațiilor la nivel molecular.
- Medicina personalizată – ajustarea tratamentului în funcție de profilul genetic individual (farmacogenetica).

Alte particularități ale bolilor genetice

- Pleiotropism: o mutație unică poate afecta mai multe organe sau sisteme (de ex., sindromul Marfan – afectare oculară, cardiacă și scheletică).
- Mozaicism: prezența a două sau mai multe linii celulare genetice diferite în același organism; explică formele atenuate sau atipice ale bolii.
- Penetranță incompletă: nu toate persoanele cu mutație patogenă vor dezvolta boala (de ex., BRCA1/2).
- Efecte epigenetice: modificările de expresie genică fără schimbarea secvenței ADN pot contribui la variabilitatea fenotipică.

Particularitățile bolilor genetice sunt rezultatul unui complex de factori genetici și epigenetici, cu impact asupra diagnosticului, tratamentului și consilierii medicale. Dezvoltarea rapidă a geneticii moderne

aduce noi perspective în înțelegerea, prevenția și tratamentul acestor boli, deschizând calea spre medicina genomică și terapiile inovatoare.

Când trebuie să luăm în considerare o posibilă patologie genetică?

a) Prenatal

Avortul spontan repetat poate fi cauzat de anomalii cromozomiale (de ex., trisomii, monosomii), de tulburările autozomal-recesive letale sau de mutațiile de novo autozomal-dominante.

- Restricția de creștere intrauterină (RCIU) apare frecvent în anomalii cromozomiale (de ex., sindromul Down, trisomia 18) sau în bolile metabolice ereditare.

- Oligoamniosul poate indica malformații ale tractului urinar, dar și insuficiență placentară sau disfuncții fetale.

- Polihidroamniosul se asociază cu malformații deschise de tub neural (de ex., spina bifida), malformații obstructive gastrointestinale (atrezii, stenoze), precum și cu boli metabolice fetale (diabetul matern).

- Aplicarea la timp a ecografiei 3D și screeningul genetic prenatal noninvaziv (NIPT) pot identifica anomalii cromozomiale majore.

- Consilierea genetică prenatală este esențială în cazul identificării unor markeri ecografici sugestivi.

b) La nou-născut

- Malformațiile congenitale unice sau multiple pot indica sindroame genetice (de ex., sindromul Down, sindromul CHARGE).

- Hipoplazia prenatală poate avea cauze genetice, teratogene, infecțioase (TORCH) sau placentare.

- Macrosomia poate fi determinată genetic (sindrom Beckwith-Wiedemann), metabolic (fetopatie diabetică) sau endocrinologic.

- Dismorfismul neonatal (față, urechi, membre) poate sugera anomalii genetice specifice.

- Hipotonia musculară neonatală poate fi semnul unor boli neuromusculare genetice (de ex., distrofii musculare, miopatii congenitale).

- Convulsiile neonatale pot fi asociate cu bolile metabolice ereditare (de ex., hipoglicemie congenitală, acidemie metilmalonice).

- Ambiguitatea organelor genitale externe indică tulburări ale diferențierii sexuale, având cauză genetică sau endocrină.

- Testarea genetică timpurie în cazul convulsiilor neonatale și a hipotoniei permite o diagnosticare timpurie și un management adecvat.
- Anomaliile cardiace congenitale izolate sau asociate pot face parte din sindroamele genetice (de ex., sindromul DiGeorge).

c) *La sugar și la copilul mic*

- Deficitul ponderal și cel statural persistent pot indica prezența unor boli genetice (de ex., osteocondrodisplazii, boli metabolice).
- Retardul în dezvoltarea psihomotorie este un semnal important de maladie neurologică genetică sau metabolică.
- Regresarea achizițiilor dobândite este caracteristică unor boli neurodegenerative genetice (de ex., scleroză laterală amiotrofică infantilă, atrofie musculară spinală).
- Microcefalia sau macrocefalia poate fi un semn al unor sindroame genetice sau malformații cerebrale.
- Un model neobișnuit de creștere – hemihipertrofia, asimetria corporală, disproporțiile – pot indica sindroame genetice (de ex., sindromul Proteus, Goldenhar).
- Pigmentația anormală difuză sau locală poate sugera neurofibromatoză, albinism, sindrom Peutz-Jeghers.
- Mirosul neobișnuit al copilului sau al urinei, ca în fenilcetonurie, hipotiroidism congenital, acidemie metilmalonice, constituie de asemenea un semnal.

• Screeningul metabolic neonatal extins permite depistarea timpurie a multor erori congenitale de metabolism.

• Examinarea neurologică detaliată și evaluarea genetică în cazurile de retard sau regresie sunt imperative.

d) *În copilărie*

- Retardul mintal poate avea cauze genetice variate: sindroame cromozomiale, boli metabolice, tulburări monogenice.
- Tulburările neurodegenerative progresive (de ex., boala Tay-Sachs, leucodistrofii).
- Anemia cronică poate fi de origine ereditară (de ex., anemia falciformă, talasemia).

- Evaluarea hematologică și genetică în caz de anemie cronică sau neexplicată poate determina un diagnostic timpuriu și aplicarea unui tratament adecvat.

- Tulburările neuropsihice (autismul, ADHD) pot avea substrat genetic în anumite cazuri, necesitând investigații genetice specifice.

e) În adolescență sau la adult

- Tulburările dezvoltării caracterelor sexuale (sindromul Turner, Klinefelter, tulburările diferențierii sexuale) pot fi semne de suspectare.

- Tulburările neurologice cu debut tardiv (boala Huntington, distrofiile musculare, scleroza laterală amiotrofică).

- Rinichii polichistici (forma adultă) – boală genetică frecventă, cu manifestări diverse.

- Neurofibroamele, petele „cafea cu lapte” („café au lait”) pot fi semne ale neurofibromatozei, ale sindroamelor de tip facomatoze.

- Screeningul genetic în cazul antecedentelor familiale poate preveni sau întârzia debutul unor boli genetice severe.

- Evaluarea complexă a simptomelor neurologice și endocrine la adult poate depista boli genetice cu manifestări subtile.

Aspecte generale suplimentare

- Istoricul familial de boli genetice sau consangvinizarea crește riscul unor patologii ereditare.

- Reacțiile adverse severe la medicamente (de ex., toxicitate la medicamentele antiepileptice) pot indica anumite predispoziții genetice.

- Malformațiile asociate cu dismorfism facial și anomalii ale membrilor trebuie investigate genetic.

Clasificarea bolilor genetice

Actualmente, având în vedere complexitatea naturii patologiilor genetice, există mai multe variante de clasificare a acestora atât din punct de vedere genetic, cât și din punct de vedere clinic.

După principiul etiologic, patologiile genetice se clasifică în *tabelul 1*.

I. Boli cromozomiale.

II. Boli monogenice.

III. Boli cu predisunere ereditară (multifactoriale).

IV. Boli mitocondriale.

V. Patologii genetice ale celulelor somatice.

Tabelul 1. Clasificarea patologiilor genetice în funcție de etiologie

Boli cromozomiale	Anomalii numerice (aneuploidii)	Trizomii: 21, 18, 13, 45X; 47XXX; 47XXY; 47XYY
	Anomalii structurale Anomalii submicroscopice	Translocatii, deleții, duplicatii, inversii etc.
Boli monogenice	Autozomal-dominante	Peste 8.000 de boli rare
	Autozomal-recesive	
	Linkate cu sex	
	Mitocondriale	
Boli poligenice multifactoriale	Gene majore și gene minore de susceptibilitate la acțiunea factorilor de mediu	Malformații izolate, comune, schizofrenia, boala coronariană, hipertensiunea arterială esențială, diabetul zaharat etc.
Boli mitocondriale	ADN mitocondrial	Sindromul MELAS, Neuropatia optică Leber, miopatiile mitocondriale, etc.
Boli ale genomului celulelor somatice	Mutații în celulele somatice (cancerule)	Cancerul ovarian, cancerul pulmonar, cancerul de pancreas, etc.

1.4. Bolile cromozomiale

Bolile cromozomiale ocupă un loc esențial în cadrul patologiei ereditare umane, reprezentând o grupă vastă de afecțiuni cauzate de anomalii fie în numărul, fie în structura cromozomilor. Aceste anomalii provoacă dereglări semnificative în dezvoltarea normală a organismului, manifestate printr-o varietate de fenotipuri clinice, care pot afecta atât morfologia, cât și funcționalitatea diferitelor organe și sisteme.

Conform datelor experimentale și epidemiologice, se estimează că mai mult de 55% din zigoții umani prezintă aberații cromozomiale. Totuși, majoritatea acestor zigoți cu anomalii cromozomiale sunt eliminați spontan în timpul perioadei intrauterine prin avorturi spontane

sau opriri în dezvoltare, ceea ce explică frecvența relativ redusă a bolilor cromozomiale la nou-născuți.

Incidența și distribuția bolilor cromozomiale

- La nou-născuți, frecvența bolilor cromozomiale este estimată la aproximativ 0,7–0,8%.

- În cazul nou-născuților cu anomalii multiple de dezvoltare, frecvența bolilor cromozomiale crește semnificativ, atingând chiar și cifra de 40%.

- Dintre anomaliile cromozomiale, aproximativ:

- ✓ 0,3% sunt reprezentate de anomalii ale cromozomilor sexuali (gonozomiale);
- ✓ 0,16% sunt trizomii autozomale (exemplu clasic: trisomia 21 – sindromul Down);
- ✓ 0,24% sunt anomalii structurale ale cromozomilor, cum ar fi deleții, duplicări, inversii sau translocatii.

Noțiuni fundamentale privind anomaliile cromozomiale

Anomaliile cromozomiale sunt rezultatul unor modificări cantitative ale materialului genetic. Spre deosebire de mutațiile genice, care afectează secvența ADN a genelor, anomaliile cromozomiale provoacă schimbări în numărul sau în structura cromozomilor, fără alterarea directă a secvenței genice la nivel microscopic.

Mecanismele apariției anomaliilor cromozomiale

În timpul proceselor de diviziune celulară, respectiv în meioză (formare a celulelor sexuale) și mitoză (diviziune a celulelor somatice), pot surveni erori ce determină apariția anomaliilor cromozomiale. Acestea sunt:

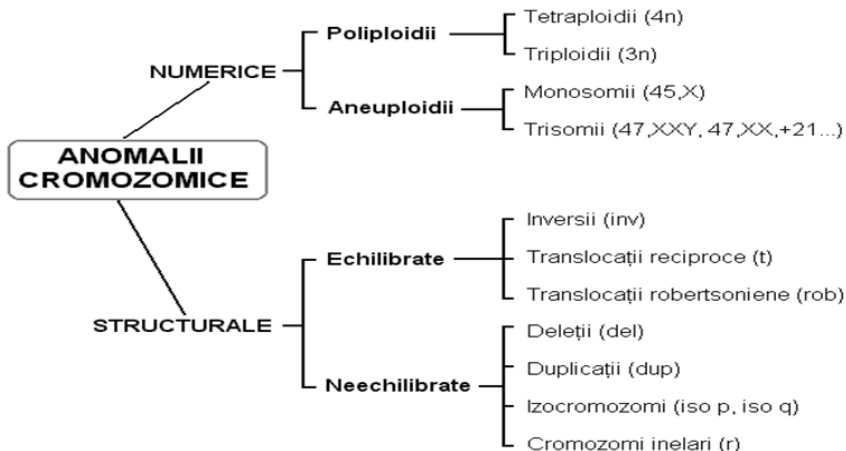
- *Anomalii numerice* – variații în numărul total de cromozomi, cum ar fi:
 - aneuploidii (exces sau deficit de unul sau câțiva cromozomi), de exemplu trisomia 21 (sindromul Down), monosomia X (sindromul Turner);

- poliploidii (multipli întregi ai setului haploid, de ex. triploidie), care, de regulă, sunt incompatibile cu viața.
- *Anomalii structurale* – modificări în arhitectura cromozomială, cum ar fi:
 - deleții – pierderi de segmente cromozomiale;
 - duplicări – segmente cromozomiale suplimentare;
 - inversii – segmente răsturnate în poziție inversă;
 - translocații – schimburi de segmente între cromozomi neomologi.

Implicații clinice

Anomaliile cromozomiale determină un spectru larg de afecțiuni – de la malformații congenitale și retard mintal până la infertilitate sau avorturi recurente. De exemplu, sindromul Down, cea mai frecventă trizomie autozomală, se manifestă prin caracteristici faciale specifice, deficit intelectual și susceptibilitate crescută la anumite boli.

În *schema 1* este prezentată clasificarea anomaliilor cromozomiale.



Schema 1. Clasificarea anomaliilor cromozomiale

Așadar, bolile cromozomiale reprezintă o categorie majoră a patologiilor genetice, iar înțelegerea lor implică cunoașterea mecanismelor care generează aberațiile de număr și de structură cromozomială. Pro-

gresul tehnologiilor citogenetice și moleculare (FISH, array-CGH, secvențierea genomică) facilitează diagnosticul precis și consilierea genetică, având un impact direct asupra managementului clinic și preventiv.

Anomaliile cromozomiale: cauze și mecanisme

Anomaliile cromozomiale sunt determinate de două tipuri principale de mutații.

1. **Mutații genomice** (anomalii cromozomiale numerice), care se caracterizează prin modificări ale numărului total de cromozomi în garnitura celulară. Aceste modificări includ:

- *aneuploidii* – prezența unui număr anormal de cromozomi (de ex., trisomie sau monosomie);
- *poliploidii* – existența unui multiplu întreg al setului haploid normal (de ex., triploidie, tetraploidie).

2. **Mutații cromozomiale** (anomalii cromozomiale structurale), ce constau în alterări cantitative sau calitative ale materialului genetic pe cromozomi, prin modificarea lor structurală. Acestea pot implica:

- pierderea unor segmente cromozomiale (deleții);
- duplicarea unor regiuni (duplicații);
- inversii sau translocații ale segmentelor cromozomiale.

Aceste modificări afectează cantitatea sau poziția genelor pe cromozomi, dar nu modifică neapărat structura fină a genelor în sine.

Etiologia aneuploidiilor

Aneuploidia, adică numărul anormal de cromozomi, rezultă în principal din erori apărute în timpul diviziunii celulare, provocate prin două mecanisme fundamentale:

1. *Nondisjuncția* – eșecul separării corecte a cromozomilor sau a cromatidelor surori în timpul diviziunii celulare. Aceasta poate apărea:

- în meioza I (anafaza meiozei I), când cromozomii omologi nu se separă corespunzător (nondisjuncție cromozomică);
- în meioza II (anafaza meiozei II), când cromatidele surori nu se separă (nondisjuncție cromatidiană);
- foarte rar, poate surveni în ambele etape;

- nondisjunția se poate produce și în timpul mitozei din clivajul zigotului, ceea ce poate duce la mozaicism cromozomial.

2. *Întârzierea anafazică* (lagul anafazic), ce apare atunci când un cromozom întârzie în migrarea spre poli în timpul anafazei, rămânând pe planul ecuatorial și nefiind inclus în niciun nucleu nou-format. Acest fenomen duce la pierderea cromozomului respectiv, rezultând gameți monosomici în proporție de aproximativ 50%, dacă întârzierea are loc în prima diviziune meiotică, și de 25% în a doua.

Cauze și factori favorizanți ai nondisjunției. Deși mecanismele exacte ale nondisjunției nu sunt pe deplin elucidate, două aspecte importante s-au corelat cu creșterea riscului:

1) vârsta înaintată a părinților, în special a mamei, în momentul concepției crește riscul apariției nondisjunției;

2) recombinarea genetică anormală sau insuficientă în timpul meiozei poate favoriza nondisjunția.

În cazuri rare, aneuploidiile pot rezulta și din existența unei translocații cromozomiale echilibrate la unul dintre părinți, care duce la producerea unor gameți neechilibrați.

Etiologia poliploidiiilor

Poliploidiile sunt afecțiuni cromozomiale caracterizate prin prezența unui set suplimentar complet de cromozomi, ducând la triploidie ($3n$) sau tetraploidie ($4n$).

- Triploidia ($3n = 69$ cromozomi) poate apărea prin mai multe mecanisme:

- *digenie*: fertilizarea unui ovul care nu a eliminat al doilea globul polar de către un spermatozoid normal;
- *diandrie*: fertilizarea unui ovul normal de către un spermatozoid diploid (cu set dublu de cromozomi);
- *dispermie*: fertilizarea simultană a unui ovul normal de către doi spermatozoizi.

În general, triploidia este incompatibilă cu supraviețuirea, embriunii fiind neviabili și pierduți prin avorturi spontane.

- Tetraploidia ($4n = 92$ cromozomi) este mult mai rară și apare fie prin fuziunea a două celule diploide, fie prin replicarea ADN-ului fără

diviziune celulară (endoreduplicație). Tetraploidia poate apărea în mozaicism, coexistând cu celulele diploide.

Mozaicismul cromozomial

Mozaicismul cromozomial reprezintă prezența a două sau mai multe populații celulare cu constituții cromozomiale diferite în același individ, de exemplu o populație normală diploidă și o populație cu aneuploidii sau alte anomalii. Acesta poate apărea:

- printr-o eroare mitotică după fertilizare, când una dintre celulele fiice capătă un număr anormal de cromozomi;
- prin corecția unei aneuploidii omogene în cursul diviziunilor mitotice timpurii.

Mozaicismul poate influența severitatea și expresia clinică a bolilor cromozomiale.

Clarificarea mecanismelor care stau la baza anomaliilor cromozomiale oferă o bază solidă pentru înțelegerea diversității și complexității patologieilor genetice asociate.

Clasificarea anomaliilor cromozomiale

Anomaliile cromozomiale (AC) se pot clasifica în funcție de:

- *momentul apariției:*
 - a) prezente la naștere – AC constituționale;
 - b) apărute pe parcursul vieții – AC dobândite;
- *modificarea materialului genetic:*
 - a) numerice;
 - b) structurale;
- *tipul cromozomului implicat:*
 - a) aneuploidii autozomale;
 - b) aneuploidii gonozomale;
- *numărul celulelor afectate:*
 - a) omogene – în organism este prezentă o singură linie celulară;
 - b) în mozaicism (mixoploidii) – anomalii cromozomiale caracterizate prin prezența în același organism a două sau mai multe linii celulare cu componente cromozomice diferite.

Particularitățile sindroamelor cromozomiale

Sindroamele cromozomiale reprezintă o grupă complexă de afecțiuni genetice, caracterizate prin prezența unui dezechilibru cromozomial – fie numeric, fie structural. Acest dezechilibru perturbă dezvoltarea normală a organismului, având consecințe variabile în funcție de natura și amploarea modificării genetice.

1. Dezechilibrul cromozomial este cauza principală a tulburărilor de dezvoltare.

Indiferent de mecanismul prin care apare (mutație genomică – anomalii de număr sau mutație cromozomială – anomalii de structură), orice dezechilibru cromozomial afectează funcționarea normală a celulelor și a organismului în ansamblu. Modificarea dozei genice (doza de ADN activ) alterează procesele metabolice, morfogeneza și homeostaza.

2. Severitatea manifestărilor clinice este direct proporțională cu gradul dezechilibrului genetic.

- Trisomiile totale (de ex., sindromul Down – trisomia 21, sindromul Edwards – trisomia 18, sindromul Patau – trisomia 13) și monosomiile totale (de ex., sindromul Turner – monosomia X) provoacă dereglări majore în dezvoltarea organismului și au un impact clinic sever.

- Anomaliile cromozomiale parțiale (deleții, duplicări segmentare) pot avea manifestări clinice variabile, în funcție de mărimea și localizarea segmentului afectat.

- Formele mozaicale sunt, de regulă, mai puțin grave decât formele complete, deoarece o parte din celulele organismului prezintă un cariotip normal, ceea ce poate atenua severitatea simptomelor.

3. Dimensiunea cromozomilor implicați influențează gravitatea simptomelor.

- Anomaliile care afectează cromozomii mari (de ex., cromozomii 1, 2, 3) au, în general, consecințe clinice mai severe decât cele care implică cromozomii mici (de ex., cromozomul 21).

- Lipsa materialului genetic (deleție) are un impact mai grav decât surplusul acestuia (duplicare sau trisomie parțială), deoarece pierderea unor gene esențiale poate fi incompatibilă cu dezvoltarea normală.

4. Frecvența anomaliilor este influențată de structura cromozomilor.

- Cromozomii care conțin o proporție mare de heterocromatină (regiuni genetic inactivate) sunt mai toleranți la anomalii de număr, motiv pentru care trisomiile totale sunt mai frecvent întâlnite la cromozomii 8, 9, 13, 18, 21, X și Y.

- Tabloul clinic poate fi determinat de modificări relativ mici ale unor segmente cromozomiale. De exemplu:

- sindromul Down – trisomia segmentului 21q21;
- sindromul Edwards – trisomia segmentului 18q11;
- sindromul „țipătului/plânsului de pisică” („cri du chat”) – deleția segmentului 5p15.

5. Vârsta părinților este un factor de risc major.

- Femeile cu vârsta peste 35–40 de ani prezintă un risc crescut de a concepe copii cu trisomii, în special pentru cromozomii 13, 18 și 21.

- La femeile foarte tinere (sub 19 ani) se observă o frecvență mai mare a monosomiei X (sindromul Turner).

- Se consideră că o parte dintre erorile de nondisjuncție sunt legate de îmbătrânirea ovocitelor, deoarece acestea rămân în stop-meioză încă din viața intrauterină până la ovulație, uneori decenii întregi.

6. Recurența anomaliilor cromozomiale în familii reprezintă un factor de risc.

- Dacă în antecedentele familiale există cazuri de copii cu anomalii cromozomiale structurale (translocatii echilibrate, inversii, deleții), există un risc crescut de recurență în sarcinile ulterioare. Aceasta impune consiliere genetică și, de cele mai multe ori, testare parentală.

7. Sindroamele gonozomale au manifestări clinice mai ușoare.

- Anomaliile de număr al cromozomilor sexuali (X și Y), cum ar fi sindromul Turner (45,X0), sindromul Klinefelter (47,XXY) sau sindromul XYY, au în general un impact mai puțin sever decât anomaliile cromozomilor autozomali. Acest lucru se explică prin fenomenul de inactivare a cromozomului X (efectul Lyon) și prin faptul că o parte dintre genele de pe cromozomii sexuali nu sunt esențiale pentru funcțiile vitale.

Sindroamele cromozomiale au o expresie clinică extrem de variabilă, în funcție de tipul și amploarea modificărilor genetice implicate. Înțelegerea particularităților acestor sindroame este esențială pentru diagnosticul timpuriu, consilierea genetică și managementul clinic individualizat. Progresele în tehnologiile genetice moderne, precum microarray CGH, secvențierea de nouă generație (NGS) și FISH ne permit astăzi identificarea rapidă și precisă a acestor afecțiuni.

Semnele de diagnostic ale sindroamelor cromozomiale pot fi împărțite în trei grupuri:

- I. Semne ce permit presupunerea unei anomalii cromozomiale:
 - retard psihic și fizic;
 - dismorfism craniofacial;
 - malformații congenitale ale organelor interne.
- II. Semne clinice frecvent întâlnite în anumite sindroame, de exemplu:
 - sindr. Edwards – în 90% cazuri se întâlnește forma dolicocefalică a craniului și în 96% – poziția flexorie a mâinii;
 - sindr. Patau – în 70% cazuri se constată despicătură a buzei și a palatinului, microftalmie, polichistoză renală, polidactilie etc.
- III. Semne patognomonice ale unor anumite sindroame, de exemplu:
 - sindr. deleției brațului scurt al cromozomului 5 – se determină plâns caracteristic, asemănător „țipătului de pisică”;
 - sindr. Gruschi – alopecie.

Anomaliile cromozomiale numerice

Aceste anomalii se împart în două categorii:

1) Aneuploidii, când numărul de cromozomi nu este multiplu exact al numărului haploid ($2n \pm 1$); ($2n \pm 2$):

- a) *monosomie* – absența unui cromozom sau a unei porțiuni de cromozom (de ex., sindromul Turner – 45,X);
- b) *trisomie* – prezența în plus a unui cromozom sau a unei porțiuni de cromozom (de ex., sdr. Down – 47,XY, +21; sdr. Klinefelter – 47,XXY ș.a.).

2) Poliploidii, când numărul de cromozomi este un multiplu exact al numărului haploid, sau prezența în plus față de numărul diploid a

celulei somatice normale a mai multor seturi de cromozomi (de ex., triploidie ($3n$) – 69,XXX; 69,XXY; 69,XYY; tetraploidie ($4n$) – 92,XXXX; 92,XXYY).

Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii autozomale

➤ ***Sindromul Down (Trisomia 21)***

a) Citogenetică:

- 92–95% din cazuri: trisomie liberă omogenă, în care toate celulele prezintă un cromozom 21 suplimentar (47,XX,+21 sau 47,XY,+21). Aceasta apare prin nondisjunție meiotică, cel mai frecvent de origine maternă (meiotică I în 75% cazuri).
- 3–5% din cazuri: translocatii robertsoniene:
 - 46,XX/XY, t(Dq;Gq) – translocatie între brațele lungi ale cromozomilor 21 și 14 sau alți acrocentrici (D: cromozomii 13,14,15; G: 21,22);
 - 46,XX/XY, t(Gq;Gq) – translocatie între doi cromozomi 21.

În translocatiile robertsoniene, riscul de recurență este crescut, mai ales dacă unul dintre părinți este purtător de translocatie echilibrată.

- 1–2% din cazuri: mozaicism, celulele normale (46,XX/XY) coexistând cu celulele trisomice (47,XX/XY,+21). Fenotipul poate fi mai puțin sever, cu dezvoltare cognitivă mai bună comparativ cu trisomia liberă omogenă.

b) Incidență:

- 1:700–1:800 de nou-născuți.
- Sex ratio: ușor mai frecvent la băieți, aproximativ 3 băieți : 2 fete.

c) Factori etiologici:

- Trisomia liberă – principalul factor de risc este vârsta maternă avansată (>35 ani), asociată cu o creștere progresivă a riscului de nondisjunție meiotică.
- Translocatiile robertsoniene, care pot fi:
 - de novo (aproximativ 75%);
 - moștenite de la un părinte purtător de translocatie echilibrată (25%), caz în care este necesară consilierea genetică.

- Mozaicismul, ce poate apărea prin nondisjunctie mitotică postzigotică.

d) *Semne clinice:*

✓ Prenatal:

- Ecografie de screening, care poate evidenția:
 - îngroșarea pliului cutanat nucal;
 - higromă chistică;
 - ventriculomegalie moderată;
 - defecte cardiace congenitale (cel mai frecvent, canal atrio-ventricular comun);
 - atrezie duodenală, cu aspect ecografic specific de „double bubble”;
 - pieloectazie renală;
 - intestine ecogene (aspect hiperecogen la ecografie);
 - polihidroamnios.

✓ La nou-născut:

Aspect general:

- greutate, talie și perimetru cranian sub medie;
- hipotonie musculară marcată, cu hiperlaxitate ligamentară și hiporeflexie;
- piele plicaturată, cu tegumente moi, și exces de piele la ceafă.

Dismorfism craniofacial caracteristic:

- facies plat, cu trăsături blânde;
- brahicefalie (craniu rotund cu occiput turtit);
- fante palpebrale oblice ascendente (aspect mongoloid);
- epicantus (pliu cutanat în colțul intern al ochilor);
- hipertelorism (distanță crescută între ochi);
- gura mică, adesea deschisă, cu macroglosie (limbă mare, proeminentă și plicaturată);
- urechi mici, rotunde, implantate jos, deseori asimetrice;
- gât scurt, gros, cu piele laxă.

Membre și dermatoglife:

- mâini scurte și late, cu degete scurte;
- clinodactilie (incurbarea degetului V);

- spațiu interdigital I al piciorului larg (semnul sandalelor);
- pliu palmar transversal unic (pliu Simian);
- triradius axial t' sau t'' deviat spre centru;
- exces de bucle ulnare în desenul dermatoglic.

Malformații viscerale:

♦ *Cardiace* (prezente în ~50% din cazuri):

- canal atrioventricular comun;
- defect septal atrial și ventricular;
- persistența canalului arterial.

♦ *Digestive*:

- stenoză sau atrezie duodenală (semnul „double bubble”);
- atrezie anală (mai rar);
- boala Hirschsprung.

♦ *Renale*:

- hidronefroză;
- malformații de rotație și de poziție.

✓ La copii și adolescenți:

- Persistența hipotoniei.
- Întârziere globală în dezvoltarea motorie și a limbajului.
- Retard mintal de diferite grade – IQ variabil între 15 și 70.
- Tulburări de atenție, dificultăți de învățare.
- Risc crescut de autism și tulburări de spectru autist (în unele cazuri).

Organele genitale:

- La băieți:
 - criptorhidie (testicule necoborâte);
 - hipospadias (situarea meatului dedesubtul penisului);
 - sterilitate – frecventă.
- La fete:
 - de regulă, fertilitate păstrată, însă cu risc crescut de a transmite sindromul la descendenți.

e) *Prognostic vital*:

- 25–30% din copiii afectați decedează în primul an de viață, în special cei cu malformații cardiace severe.

- 50% decedează în primii cinci ani din cauza complicațiilor.
- Totuși, datorită progreselor medicale, există cazuri de supraviețuire până la 50–60 de ani, cu o calitate variabilă a vieții.

f) *Cauze de deces:*

- Malformații cardiace congenitale (principala cauză).
- Malformații gastrointestinale severe.
- Infecții respiratorii recurente: pneumonii, bronșiolite.
- Leucemii acute – risc crescut pentru leucemie limfoblastică acută (LLA) și leucemie mieloidă acută megacariocitară (LAM-M7).
- Complicații legate de imunitatea deficitară și tulburările hematologice.

Alte particularități medicale:

- Risc crescut de boală Alzheimer timpurie: modificările neurodegenerative apar frecvent după vârsta de 40 de ani.
- Tulburări endocrine: hipotiroidism congenital sau dobândit.
- Tulburări de vedere și de auz (strabism, cataractă congenitală, hipoacuzie).
- Predispoziție la obezitate și diabet zaharat de tip 1.

Sindromul Down este cea mai frecventă aneuploidie viabilă, cu un spectru clinic larg. Diagnosticul prenatal, intervențiile terapeutice timpurii, monitorizarea medicală interdisciplinară și programele de incluziune socială pot îmbunătăți semnificativ calitatea vieții persoanelor afectate.

➤ ***Sindromul Edwards – trisomia 18 – 47,XX(XY), +18***

a) *Citogenetică:*

- 95% din cazuri prezintă trisomie liberă omogenă, adică fiecare celulă somatică are un cromozom 18 suplimentar (47,XX,+18 sau 47,XY,+18).
- 5% din cazuri prezintă mozaicism: coexistă două linii celulare – una normală (46,XX sau 46,XY) și una anormală (47,XX,+18 sau 47,XY,+18). Această formă poate influența severitatea fenotipului, uneori cu manifestări mai atenuate.

b) *Incidență:*

- Sindromul Edwards are o incidență de aproximativ 1:8000–1:10.000 de nou-născuți vii.
- Este întâlnit mai frecvent la sexul feminin, raportul fiind 1 băiat la 3 fete, însă nu există o explicație clară pentru această disproporție de sex.

c) *Factori etiologici:*

- Vârsta maternă avansată reprezintă principalul factor de risc, similar altor trisomii. Se observă o curbă bimodală a riscului, cu vârfuri în intervalele:
 - 25-30 de ani (în special în sarcinile multiple sau la mamele cu anomalii cromozomiale în antecedente);
 - 40-50 de ani (creștere semnificativă a riscului odată cu înaintarea în vârstă).
- În unele cazuri rare, pot exista anomalii cromozomiale de tip translocație, dar acestea sunt mai puțin frecvente decât în sindromul Down.

d) *Semne clinice:*

✓ Prenatal:

- Restricție severă a creșterii intrauterine (RCIU).
- Mișcări fetale slabe sau absente.
- Polihidroamnios (exces de lichid amniotic).
- Placenta mică, dismorfică.
- Malformații congenitale severe, detectabile ecografic:
 - cardiopatii congenitale (cel mai frecvent, defect de sept ventricular și persistența canalului arterial);
 - omfalocel (proeminență a organelor abdominale printr-un defect al peretelui abdominal);
 - hidronefroză, rinichi polichistic sau rinichi în potcoavă;
 - chisturi ale plexurilor coroide (identificate ecografic la nivelul creierului fetal);
 - malformații craniofaciale: micrognație (maxilar inferior mic), occiput proeminent – aspect de „căpșună”.

✓ Postnatal (la nou-născut):

- Antropometrie:
 - greutate și talie sub medie (hipotrofie severă);
 - diametru bifrontal îngust (frunte îngustă și turtită).
- Hipotonie musculară marcată, alternând cu episoade de hipertonie (spasticitate).
- Dismorfii craniofaciale caracteristice:
 - facies alungit (dolicocefalie);
 - occiput proeminent;
 - fante palpebrale scurte, orientate orizontal (aspect anti-mongoloid);
 - hipertelorism ocular (distanță crescută între ochi);
 - gura mică, cu bolta palatină înaltă și micrognație severă;
 - urechile jos inserate, malformate („urechi de faun” – ascuțite, slab lobulate);
 - nas proeminent cu bază lărgită.
- Gât scurt, cu exces de piele (plica nucală evidentă).
- Torace în scut (forma aplatizată a toracelui), stern scurt.
- Pelvis îngust, cu bazin mic.
- Membre superioare:
 - contractură digitală specifică: degetul II se suprapune pe degetul III, iar degetul V pe degetul IV (aspect tipic pentru trisomia 18);
 - clinodactilie (incurbare a degetelor);
 - uneori, sindactilie (fuziunea degetelor IV și V);
- Membre inferioare:
 - calcaneu proeminent, picior cu flexie plantară extremă – „picior în piolet”.
- Malformații viscerale:
 - cardiace: defect de sept ventricular (DSV), canal arterial persistent;
 - gastrointestinale: diverticul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică;
 - renale: rinichi ectopici, rinichi în potcoavă, megaureter, hidronefroză;

- Sistem nervos central:
 - retard psihomotor sever;
 - uneori, malformații cerebrale structurale (hipoplazie de cerebel, holoprosencefalie parțială);

e) *Prognostic vital:*

- Prognosticul este rezervat: majoritatea copiilor cu sindrom Edwards decedează în primele 3-6 luni de viață, în special din cauza complicațiilor cardiace sau respiratorii.
- Rata de supraviețuire la 1 an este sub 10%.
- În cazul mozaicilor, supraviețuirea poate fi mai lungă, iar fenotipul poate fi mai puțin sever.

f) *Cauze frecvente de deces:*

- Malformații cardiace severe (insuficiență cardiacă congestivă).
- Infecții respiratorii (pneumonii, bronhopneumonii).
- Asfixie perinatală.
- Complicații digestive: atrezie anală, obstrucție intestinală.
- Insuficiență renală sau infecții complicate ale tractului urinar.

➤ ***Sindromul Patau – trisomia 13 – 47,XX(XY) + 13***

a) *Citogenetică:*

- 80-85% din cazuri prezintă trisomie liberă omogenă – toate celulele au un cromozom 13 suplimentar (47,XX,+13 sau 47,XY,+13).
- 10-15% din cazuri sunt reprezentate de mozaicism: celulele normale (46,XX/XY) coexistă cu celulele trisomice (47,XX/XY,+13). În mozaic, fenotipul poate fi mai puțin sever, cu supraviețuire mai lungă.
- Forme rare: translocatii robertsoniene implicând cromozomul 13:
 - 46,XX/XY, t(13q;14q) – translocatie între cromozomul 13 și 14;
 - 46,XX/XY, t(13q;13q) – translocatie între cei doi cromozomi 13 (izocromozom).

Aceste translocatii pot fi de novo sau moștenite, necesitând consiliere genetică pentru evaluarea riscului în sarcinile viitoare.

b) *Incidență:*

- Frecvența este de aproximativ 1:7000–1:8000 de nou-născuți vii.

- Sex ratio este aproximativ egal (1 băiat la 1 fată), dar unele studii arată o ușoară predominanță la sexul feminin.

c) *Factori etiologici:*

- Principala cauză este nondisjunctia meiotică, cel mai frecvent la nivelul ovocitului.
- Vârsta maternă avansată reprezintă un factor de risc, dar, în sindromul Patau, vârsta medie a mamelor este puțin mai mică comparativ cu sindromul Down: 32,8 ani.
- Translocatiile robertsoniene pot avea caracter familial – este indicată testarea părinților în astfel de cazuri.

d) *Semne clinice:*

✓ Prenatal:

- Restricție de creștere intrauterină (RCIU), cu debut frecvent în al doilea trimestru de sarcină.
- Polihidroamnios (exces de lichid amniotic) în al treilea trimestru.
- Malformații congenitale detectabile ecografic:
 - anomalii cardiace (defect septal ventricular/atrial, canal arterial persistent);
 - holoprozencefalie (dezvoltarea incompletă sau fuzionarea emisferelor cerebrale);
 - agenezia corpului calos (absența punții dintre cele două emisfere);
 - labio- și palatoschizis (despicătură bucală și palatină);
 - omfalocel (hernierea organelor abdominale prin ombilic);
 - defecte renale (rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi în potcoavă).

✓ Postnatal (la nou-născut):

Aspecte generale:

- Greutate, talie și perimetru cranian sub medie (hipotrofie marcată);
- Hipoplazie prenatală globală (dezvoltare incompletă).
- Stare generală gravă de la naștere.

Dismorfii craniofaciale:

- Microcefalie (craniu mic).

- Frunte îngustă și turtită.
- Occiput proeminent.
- Hemangioame (pete vasculare pe față și pe corp).
- Ochii:
 - microftalmie (ochi foarte mici) sau anoftalmie (absența unuia sau a ambilor ochi);
 - ciclopie (un singur glob ocular median, extrem de rar);
 - colobomă de iris (defect în structura irisului);
 - opacități corneene, hipoplazie de retină.
- Gura:
 - despicătură labiopalatină (buza și cerul gurii deschise);
 - micrognație (mandibulă mică).
- Urechile inserate jos, malformate, rotunjite sau lipsite de lobul.
- Nasul scurt, lărgit la bază („nas în șă”).
- Gâtul scurt, cu pliuri cutanate în exces.

Membre:

- hexadactilie (degete suplimentare) uni- sau bilateral, atât la membrele superioare cât și la cele inferioare;
- contracturi digitale caracteristice:
 - degetele I și II se suprapun pe degetul III;
 - degetul V se suprapune pe degetul IV;
- picior în piolet – calcaneu proeminent, picior curbat spre interior;
- uneori, sindactilie (fuziunea degetelor).

Malformații viscerale:

- Cardiace:
 - defect de sept ventricular (DSV), defect de sept atrial (DSA);
 - canal arterial persistent.
- Gastrointestinale:
 - diverticul Meckel;
 - atrezie anală (absența orificiului anal);
 - stenoză pilorică.
- Renale:
 - rinichi polichistici;
 - hidronefroză;

- rinichi în potcoavă;
- megaureter.
- Sistem nervos central:
 - dezvoltare incompletă a creierului anterior (holoprozencefalie);
 - agenezia corpului calos;
 - lobi frontali fuzionați;
 - retard psihomotor profund.
- Organe genitale:
 - La băieți: hipoplazia penisului, criptorhidie (testicule necoborâte).
 - La fete: uter biseptat, hipoplazie ovariană.

e) *Prognosticul vital:*

- Prognosticul este extrem de rezervat:
 - majoritatea nou-născuților decedează în primele zile sau săptămâni de viață;
 - 90% decedează în prima lună;
 - foarte rar se înregistrează supraviețuiri până la 3-5 ani, mai ales în formele mozaicale.
- Supraviețuitorii prezintă deficite neurologice severe, dizabilități motorii și cognitive majore.

f) *Cauze de deces:*

- Malformații grave ale sistemului nervos central (holoprozencefalie severă).
- Malformații cardiace congenitale incompatibile cu viața.
- Malformații renale severe (insuficiență renală, infecții urinare grave).
- Tulburări respiratorii, pneumonii recurente.
- Infecții severe.
- Complicații digestive (atrezie anală, reflux gastroesofagian sever, malnutriție).

Sindromul Patau este una dintre cele mai severe aneuploidii autosomale, cu impact devastator asupra dezvoltării embrionare, fetale și postnatale. Diagnosticul timpuriu prin screening prenatal și consilierea genetică sunt esențiale pentru managementul corect al acestor cazuri.

➤ **Trisomia 8 – 47,XX(XY), + 8** (sindromul Warkany)

a) *Citogenetică:*

- 15% din cazuri reprezintă trisomie 8 liberă omogenă (47,XX,+8 sau 47,XY,+8). Această formă este, în general, letală în perioada embriofetală, ducând la avort spontan sau moarte intrauterină timpurie.
- 85% din cazuri: mozaicism pentru trisomia 8 – celulele normale (46,XX/XY) coexistă cu celulele cu trisomie 8 (47,XX/XY,+8). Mozaicismul determină o mare variabilitate a fenotipului, de la forme severe la manifestări ușoare sau chiar subclinice.

Datorită frecvenței avorturilor spontane în forma homozigotă, majoritatea cazurilor diagnosticate postnatal sunt mozaicale.

b) *Incidență:*

- 1:50.000 de nou-născuți vii, fiind considerată o trisomie rară.
- Sex ratio: predominanță masculină – 5 băieți : 2 fete.

c) *Factori etiologici:*

- Principalul mecanism genetic este nondisjunția cromozomului 8 în meioza maternă sau paternă.
- Vârsta maternă crescută poate reprezenta un factor de risc, dar asocierea nu este la fel de clară ca în cazul altor trisomii (de ex., trisomia 21 sau 18).
- În formele mozaicale, se poate produce fenomenul „trisomic rescue” (corectarea spontană parțială a trisomiei în stadiul embrionar timpuriu), ceea ce explică variabilitatea fenotipului.

d) *Semne clinice:*

Aspecte generale:

- Greutatea și talia sunt, de regulă, în limitele normei la naștere.
- Se observă frecvent o asimetrie corporală (diferențe între cele două jumătăți ale corpului, inclusiv la nivel facial sau al membrelor).

Dismorfisme craniofaciale:

- Față pătrată, uneori asimetrică.
- Craniu mare, cu frunte proeminentă.
- Hipertelorism (distanță crescută între ochi).
- Epicanț (pliu de piele în colțul intern al ochilor).

- Ptoză palpebrală (pleoapă căzută).
- Strabism.
- Gura:
 - buza superioară îngroșată și eversată;
 - bolta palatină ogivală (îngustă și înaltă);
 - Uneori, despicătură palatină prezentă.
- Urechi mari, implantate jos, adesea malformate (displazie auriculară).
- Nasul scurt și bulbiform, cu baza largă.
- Gât scurt, cu pliuri cutanate în exces.

Torace și sistem osteoarticular:

- Torace lung, aplatizat.
- Umeri înguști și bazin îngust.
- Membre lungi, cu degete subțiri, rigide, uneori cu restricție a mișcărilor articulare.
- Clinodactilie (incurbarea degetului V).
- Articulații contractate la naștere.
- Anomalii scheletice:
 - coaste supranumerare;
 - vertebre supranumerare sau fuzionate;
 - cifoscolioză (coloană vertebrală deformată).

Malformații viscerale:

- Cardiace:
 - defect septal ventricular și atrial;
 - anomalii ale vaselor mari (de ex., transpoziție de vase mari, dublu arc aortic, coarctare de aortă).
- Gastrointestinale:
 - diverticul Meckel;
 - atrezie anală;
 - stenoză pilorică.
- Renale:
 - rinichi polichistici;
 - hidronefroză;
 - rinichi în potcoavă;

- hidroureter.

Sistem nervos central:

- Hidrocefalie (exces de lichid cefalorahidian).
- Aplazia corpului calos (lipsa punții interemisferice).
- Retard mintal de diferite grade, variind în funcție de severitatea mozaicismului.
- Întârziere severă în dezvoltarea motorie și cea verbală.

Organe genitale:

- La băieți:
 - criptorhidie (testicule necoborâte);
 - micropenis;
 - hipospadias (orificiul uretral situat anormal pe fața ventrală a penisului).
- La fete: pot apărea malformații genitale interne (rare).

e) *Prognostic vital:*

- Formele mozaicale sunt compatibile cu supraviețuirea, chiar până la vârste adulte în unele cazuri, însă cu grad variabil de handicap.
- Formele omogene de trisomie 8 sunt, în general, letale in utero.
- Cazurile mozaicale severe supraviețuiesc, în medie, până la 10-15 ani, însă există și cazuri descrise de supraviețuire până la vârsta adultă.
- Gradul de dizabilitate este variabil și depinde de proporția celulelor trisomice.

f) *Cauze de deces:*

- Malformații grave ale sistemului nervos central (hidrocefalie, aplazie de corp calos).
- Malformații cardiace complexe (insuficiență cardiacă).
- Malformații renale (insuficiență renală);
- Infecții recurente, pneumonii, sepsis.
- Complicații hematologice: riscul de leucemie mieloidă acută este crescut, în special în formele cu mozaicism hematologic.

Trisomia 8 mozaicală reprezintă o condiție genetică cu un spectru larg de manifestări clinice, de la forme ușoare, compatibile cu o viață aproape normală, până la forme severe cu malformații multiple și

dizabilități. Diagnosticul stabilit de timpuriu, evaluarea citogenetică completă (inclusiv în sânge și alte țesuturi) și consilierea genetică sunt esențiale pentru prognostic și management.

Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii gonozomale

➤ *Sindromul Turner – monosomia X – 45, X*

a) *Citogenetică:*

- Cromatina sexuală (corpusul Barr): negativă în monosomia completă, deoarece nu există cromozom X funcțional suplimentar.
- 60%: monosomie X pură (45,X) – pierderea completă a unui cromozom X.
- 30%: mozaicism:
 - 45,X/46,XX – coexistă celule normale cu celule monosomice;
 - mai rar: 45,X/46,XY – cazuri cu risc crescut de gonadoblastom.
- 10%: anomalii structurale ale cromozomului X:
 - izocromozom al brațului lung: 46,X,i(Xq);
 - izocromozom al brațului scurt: 46,X,i(Xp) – foarte rar;
 - cromozom inelar: 46,X,r(X);
 - deleții parțiale:
 - 46,X,del(Xq) – pierderea brațului lung;
 - 46,X,del(Xp) – pierderea brațului scurt.

b) *Incidență:*

- Frecvență: 1:2500–1:5000 de nou-născuți de sex feminin.
- Este cea mai frecventă aneuploidie viabilă la femei cu monosomie completă sau parțială.
- Sex ratio: exclusiv feminin (0 băieți la 1 fată).

Aproximativ 99% din sarcinile cu monosomie X completă se pierd prin avort spontan, supraviețuirea fiind posibilă datorită formelor mozaicale sau anomaliilor structurale parțiale.

c) *Factori etiologici:*

- Monosomia X rezultă cel mai adesea din nondisjunție parentală sau din pierderea accidentală a unui cromozom X în timpul diviziunii celulare.

- Poate apărea atât la mame tinere, cât și la mame în vârstă, dar vârsta maternă avansată nu este un factor de risc direct, spre deosebire de alte aneuploidii.
- În formele mozaicale poate apărea un fenomen de „rescue mitotic” (corectarea parțială a anomaliilor cromozomiale în timpul embriogenezei).

d) *Semne clinice:*

Prenatal:

- Întârziere în creșterea intrauterină.
- Higromă chistică la nivelul regiunii cervicale (se poate observa ecografic).
- Hidrops fetal (acumulare de lichid în țesuturi și cavități).
- Pliul nugal gros.
- Coarctăție de aortă, ventriculomegalie (asimetric, pe stânga).
- Polihidroamnios în unele cazuri.
- Risc crescut de avort spontan.

La nou-născut:

- Limfedem congenital al dosului mâinilor și picioarelor, dur, neinflamator.
- Talia mică la naștere (sub 45 cm).
- Gât scurt, cu piele în exces la ceafă (pterygium colli – gât palmat).
- Mameloeane îndepărtate lateral, pe un torace lat.

La copii și adolescente:

Statură:

- Hipostatură severă – talie sub 150 cm în absența tratamentului cu hormon de creștere.

Dismorfism craniofacial:

- Față triunghiulară.
- Ochii:
 - fante palpebrale orientate în jos (antimongoloide);
 - hipertelorism, epicantus;
 - exoftalmie;
 - strabism, colobomă de iris (mai rar).
- Gura:

- bolta palatină înaltă (ogivală);
- micrognație (mandibulă mică).
- Urechi: implantate jos, de formă dismorfică.
- Nasul: proeminent, lățit la bază.
- Gâtul: scurt, lat, cu păr inserat jos la ceafă (pterygium colli).

Torace și sistem osteoarticular:

- Torace lat, în formă de „pâlnie” sau „scut”.
- Hipertelorismul mameloanelor.
- Anomalii costale, vertebrale.
- Cubitus valgus (înclinarea spre exterior a antebrațelor).
- Clinodactilie și sindactilie (degetele IV-V).
- Scurtarea metacarpienelor IV și V.
- Unghii hipoplazice, convexe.
- Deformarea genunchilor în X.
- Osteoporoză, scolioză, lordoză, cifoză.

Malformații viscerale:

Cardiace:

- Coarctarea de aortă (cel mai frecvent defect cardiac).
- Defect septal ventricular/atrial.
- Tetralogia Fallot (rar).
- Anomalii ale valvei aortice (bicuspidie).

Gastrointestinale:

- Teleangiectazii intestinale (risc crescut de sângerare).
- Stenoză pilorică.
- Atrezie intestinală (rar).

Renale:

- Rinichi în potcoavă.
- Rinichi ectopic.
- Malformații de poziție sau rotație.
- Hidronefroză.

Sistem nervos central:

- Inteligența, în general, în limitele normei, însă pot exista dificultăți de învățare, mai ales în domeniul abilităților spațiale și matematice.

- Risc crescut de tulburări de atenție, anxietate, depresie.
Organele genitale și dezvoltarea sexuală:
- Hipoplazie a uterului și a trompelor uterine.
- Disgenezie ovariană (ovare reduse la benzi fibroase, lipsite de foliculi).
- Amenoree primară (lipsa menstruației).
- Sterilitate în 99% din cazuri, cu excepția unor forme mozaicale.
- Pilozitate pubiană și axilară redusă.
- Subdezvoltare a sânilor (hipoplazie mamară).

Endocrinologic:

- Hipotiroidism (frecvent).
- Diabet zaharat (risc crescut la vârstă adultă).
- Dislipidemie.

Alte riscuri:

- Otite recurente, hipoacuzie (până la surditate de conducere).
- Risc crescut de gonadoblastom în formele cu Y cromozomial prezent (detectabil prin FISH).
- Predispoziție de boli autoimune: tiroidite, diabet, boala celiacă.

e) *Prognostic vital:*

- Supraviețuirea depinde de gravitatea malformațiilor, în special cardiace.
- Dacă se intervine la timp pentru corectarea malformațiilor și se administrează tratament hormonal (GH + estrogeni), calitatea vieții poate fi semnificativ îmbunătățită.
- Speranța de viață poate ajunge aproape de normă în formele ușoare.

Sindromul Turner este o cromozomopatie unică prin faptul că afectează exclusiv sexul feminin și nu implică retard mintal sever. Managementul multidisciplinar, consilierea genetică, terapia cu hormon de creștere și substituția estrogenică sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacientelor.

➤ **Sindromul Klinefelter – 47,XXY**

a) *Citogenetică:*

- Cromatina sexuală (corpusul Barr): pozitivă (prezența unui cromozom X suplimentar inactivat parțial).
- 80% din cazuri: cariotip clasic 47,XXY – cel mai frecvent.
- 10%: forme mozaicale – 47,XXY/46,XY, ceea ce determină un fenotip mai puțin sever, uneori cu potențial fertil păstrat parțial.
- 10%: forme polizomice (aneuploidii multiple):
 - 48,XXXY – fenotip mai sever, cu retard intelectual accentuat;
 - 48,XXYY – asociat cu tulburări de comportament, dizabilitate intelectuală și hipogonadism sever;
 - 49,XXXXY – formă rară, cu dismorfism major și retard profund.

b) *Incidență:*

- 1:500–1:1000 de nou-născuți de sex masculin.
- Este cea mai frecventă anomalie cromozomială la bărbați.

c) *Factori etiologici:*

- Aneuploidia rezultă din nondisjuncția cromozomilor sexuali în meioză (maternală sau paternală).
- Vârsta maternă avansată crește ușor riscul, dar apare și la mame tinere.
- Cazurile polizomice (48,XXYY; 49,XXXXY) sunt aproape întotdeauna sporadice.

d) *Semne clinice:*

✓ Prenatal:

- De regulă, asimptomatic, dar uneori se poate observa:
 - întârziere în creșterea prenatală;
 - polihidroamnios;
 - teste prenatale anormale (de ex., screeningul ADN fetal sau amniocenteza identifică cariotipul XXY).

✓ La nou-născut:

- În general, neidentificabil clinic.
- Testicule mici, dar nu întotdeauna evidente la naștere.

✓ La copil:

- Dezvoltare staturală normală în primii ani.
- Posibile întârzieri în dezvoltarea limbajului și dificultăți de învățare, în special în zona verbală.

- Hipotonie ușoară în copilărie.
- Tulburări de coordonare motorie (dispraxie).
- ✓ Postpubertar (manifestări caracteristice):

Statură:

- Înălțime peste medie, cu disproporție între trunchi și membre (membre lungi).
- Creștere rapidă în adolescență, cu înălțime definitivă de 185–200 cm.

Dismorfism minor:

- Brahicefalie.
- Părul inserat jos la ceafă.
- Urechi ușor deformate.
- Fața poate părea îngustă, cu maxilar inferior hipoplazic (micrognație discretă).

Trunchi și țesut adipos:

- Ginecomastie, prezentă la 30–50% din cazuri.
- Distribuția grăsimii de tip feminin (la nivel pelvian, coapse).
- Centura pelviană lată.

Membre:

- Membre superioare și inferioare lungi, hipotrofie musculară;
- Uneori, cifoscolioză discretă.

Pilozitate:

- Pilozitate facială și pubiană redusă (tip feminin).
- Axile cu pilozitate scăzută.
- Vocea rămasă ușor infantilă.

Organele genitale:

- Hipoplazie testiculară bilaterală – testicule mici, ferme.
- Hipoplazia penisului discretă.
- Azoospermie sau oligospermie severă (infertilitate în 95–99% cazuri).
- Libido scăzut, potențial sexual redus la unii pacienți.

Dezvoltarea psihică și intelectuală:

- 75–80% au inteligență normală, dar cu dificultăți de învățare:
 - tulburări de limbaj expresiv;
 - probleme de concentrare și atenție;

- tulburări de integrare socială.
- În formele polizomice – retard mintal moderat până la sever.
- Tulburări de comportament posibile: anxietate, depresie, iritabilitate, pasivitate.

e) *Complicații asociate:*

- Infertilitate – principala problemă de sănătate.
- Risc crescut de:
 - osteoporoză;
 - diabet zaharat tip 2;
 - sindrom metabolic;
 - tulburări autoimune (tiroidită Hashimoto, lupus);
 - risc ușor crescut de cancer mamar (comparabil cu cel al femeilor).
- Tulburări psihiatrice (anxietate, depresie, schizofrenie – rar).

f) *Prognostic vital:*

- Prognosticul vital este bun, speranța de viață este apropiată de normă.
- Calitatea vieții depinde de gradul de integrare socială, tratament și sprijinul psihologic.

g) *Tratament:*

- Sterilitatea este incurabilă în majoritatea cazurilor, însă în formele mozaicale există șanse mici de paternitate prin tehnici de reproducere asistată (de ex., extracție testiculară a spermei – TESE + FIV/ICSI).
- Tratament cu testosteron:
 - se începe în adolescență (12–14 ani) pentru a induce dezvoltarea caracterelor sexuale secundare;
 - crește masa musculară, îmbunătățește libidoul, previne osteoporoza;
 - scade ginecomastia și reglează metabolismul.
- Suport psihologic și logopedie la copil pentru tulburările de limbaj și de comportament.
- Intervenție chirurgicală pentru ginecomastie, dacă este necesar.

Sindromul Klinefelter este o cromozomopatie frecventă, dar adesea subdiagnosticată din cauza semnelor clinice discrete în copilărie. Diagnosticarea precotimpurie și tratamentul cu testosteron îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții și reduc riscul complicațiilor metabolice și psihologice.

Anomaliile cromozomiale de structură

Anomaliile cromozomiale structurale sunt modificări ale arhitecturii cromozomilor, produse prin ruperea și rearanjarea segmentelor cromozomiale. Acestea pot fi de următoarele tipuri:

I. Anomalii echilibrate (nu modifică cantitatea totală de material genetic, deci în general nu afectează fenotipul, dar pot genera gameți anormali și risc de copii cu anomalii).

1. Inversii (inv):

- Se produc prin două rupturi cromozomiale, urmate de rotația la 180° a fragmentului intercalar.
- Nu afectează cantitatea de material genetic, ci doar ordinea genelor.

Tipuri:

- Inversie *paracentrică* – ambele rupturi pe același braț al cromozomului, nu implică centromerul. Exemplu: $46,XY, inv(6)(p12;p23)$.
- Inversie *pericentrică* – rupturile se află pe brațe diferite, includ centromerul. Exemplu: $46,XY, inv(6)(p12;q22)$.

Consecințe:

- În general, inversiunile nu afectează fenotipul purtătorului.
- În timpul meiozei se formează bucla de inversie, ceea ce poate duce la:
 - gameți neechilibrați – risc crescut de avorturi spontane, infertilitate, nașterea unui copil cu malformații (în cazul duplicațiilor/delețiilor rezultate);
 - inversiile paracentrice produc frecvent gameți cu dicentrici și acentrici – zigoți neviabili;
 - inversiile pericentrice pot genera duplicații și deleții parțiale.

2. Translocații (t)

Reprezintă modificări ce presupun schimbarea poziției unui fragment cromozomial, fie în cadrul aceluiași cromozom, fie între cromozomi diferiți.

Tipuri:

- Translocație *simplică* (transpoziție/inserție) – fragmentul se mută în alt loc pe același cromozom sau pe alt cromozom. Exemplu: *46,XY, dir ins(7)(p13;q21q31)*.
- Translocație *reciprocă* (rcp) – schimb de segmente între doi cromozomi neomologi, fără pierdere/adiție de material genetic. Exemplu: *46,XX, t(18;22)(q22;q13)*.
 - Riscuri reproductive:
 - 50% risc de gameți neechilibrați → monosomie/trisomie parțială;
 - 25% risc ca urmașul să moștenească translocația echilibrată;
 - 25% șansă de gamet normal.
- Translocația *robertsoniană* (t rob) – fuziune centrică a doi cromozomi acrocentrici (13, 14, 15, 21, 22). Exemplu: *45,XX, t(13;14)(p11;q11)*.
 - Rezultă un cromozom translocat metacentric sau submetacentric, cu pierderea brațelor scurte (material genetic nesemnificativ pierdut → heterocromatină).
 - Poate determina:
 - sindrom Down – *t(14;21)*;
 - infertilitate;
 - avorturi spontane recurente.

II. Anomalii neechilibrate (modifică cantitatea de material genetic → fenotip anormal):

1. Deleții (del)

Pierderea unui segment cromozomial – duce la haploinsuficiență genetică.

Tipuri:

- Deleție *terminală* – pierderea capătului unui braț. Exemplu: *46,XX, del(5)(p15.1→pter)* → sindromul „plânsului de pisică”.

- Deleție *interstițială* – două rupturi pe același braț, cu pierderea fragmentului intermediar. Exemplu: $46,XX, del(15)(q11;q13)$ → sindromul Prader-Willi/Angelman (în funcție de originea parentală).

2. Duplicații (dup)

Dublarea unui segment cromozomial, cu creșterea dozei genetice pentru genele respective.

Tipuri:

- În tandem *direct* – ordinea genelor e păstrată. Exemplu: $46,XY, dup(17)(p11;p13)$.
- În tandem *invers* – ordinea genelor este inversată. Exemplu: $46,XY, inv dup(2)(p23;p14)$.

Mecanisme de producere:

- Crossing-over inegal.
- Erori în replicarea ADN-ului.
- Recombinare aberantă în zone de omologie.

Impact:

- Manifestările clinice sunt, în general, mai puțin severe decât la deleții, dar pot apărea malformații și retard neuropsihic.

3. Cromozom inelar (r)

Se formează atunci când cele două capete terminale ale unui cromozom se rup, iar fragmentul rămas se închide în inel. Exemplu: $46,XX, r(10)(p11 \rightarrow q22)$.

Consecințe:

- Instabilitate mitotică și meiotică.
- Poate cauza sindroame cu malformații multiple.
- Exemplu clinic: sindrom cromozom inelar 14, 20 etc.

4. Cromozomi dicentrici (dic)

Două fragmente cu centromer se unesc, formând cromozomi cu doi centromeri. Exemplu: $46,X,dic(Y)(q12)$.

Consecințe:

- Instabilitate în meioză/mitoză.
- Pot apărea deleții/duplicații secundare.

5. Izocromozomi (i)

Rezultă prin diviziune anormală a centromerului, cu formarea de cromozomi cu două brațe identice (p-p sau q-q). Exemplu: $46,X,i(Xq)$ → formă frecventă în sindrom Turner (aprox. 15%).

6. Insertii (ins)

- Translocatie neechilibrată nereziproacă, în care un fragment cromozomial este introdus într-un alt cromozom neomolog.
- Necesită trei puncte de ruptură. Exemplu: $46,XX, ins(2;3)(p13;q11q31)$.

Anomaliile cromozomiale structurale sunt frecvente în practica citogenetică, având un impact major în:

- infertilitate și avorturile spontane;
- malformațiile congenitale;
- retardul psihomotor;
- consilierea genetică (evaluarea riscurilor reproductive este esențială).

Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai recunoscute patologii cromozomiale structurale

➤ **Sindromul Wolf-Hirschorn – $46,XX(XY), 4p-$**

Cariotip: $46,XX(XY), del(4p)$ (sindromul deleției brațului scurt al cromozomului 4).

a) *Citogenetică:*

- 80% – deleție terminală a brațului scurt al cromozomului 4: → $46,XX(XY), del(4)(p16 \rightarrow pter)$.
- 10-15% – translocatii neechilibrate: → $46,XX(XY), t(4;C)$ sau $t(4;G)$ (translocatii cu cromozomi din grupul C – 6-12 sau G – 21, 22).
- 5% – cromozom în inel: → $46,XX(XY), r(4)$.

b) *Incidență:*

- 1:50.000–1:100.000 nașteri.
- Sex ratio: egal (1 băiat la 1 fată).

c) *Semne clinice:*

✓ Perinatal și neonatal:

- Retard de creștere prenatal (restricție de creștere intrauterină).
- Greutate, talie, perimetru cranian sub medie (hipotrofie severă).
- Hipotonie musculară, hipoplazie musculară.
- Craniu mic (microcefalie), dolicocefalie, craniu asimetric.

Dismorfism craniofacial caracteristic:

- Față în formă de „coif de războinic grec” (Wolf-Hirschhorn face) – frunte lată în partea superioară, glabella plată, rădăcina nasului largă.
- Ochi: epicanthus, hipertelorism marcat, fante palpebrale anti-mongoloide, strabism, atrofia nervilor optici, posibil colobomă oculară.
- Nas subțire, proeminent, în formă de „cioc de pasăre”.
- Gură: micrognație, filtrul (depresiunea centrală dintre nas și buza superioară) este scurt, comisuri bucale căzute, despicătură labiopalatină.
- Urechi jos inserate, dismorfice, slab lobulate.
- Gât scurt, subțire, cu piele în exces.

Schelet și membre:

- Trunchi lung, anomalii costale, scolioză, lordoză.
- Membre subțiri și scurte.
- Palme late, cu degete scurte, clinodactilie deget V.
- Deformare de tip „picior în piolet”.

Dermatoglife:

- Pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', bucle ulnare excesive.

Malformații viscerale:

- Cardiace: canal atrioventricular, DSV, DSA.
- Gastrointestinale: stenoză duodenală, atrezie anală.
- Renale: rinichi hipoplazic, polichistoză renală, malformații de tract urinar.

Sistem nervos central:

- Hidrocefalie, hipoplazie de cerebel, agenezie parțială de corp calos.
- Retard mintal sever (IQ <20-35), întârziere motorie și de limbaj profundă.
- Crize epileptice frecvente (peste 50% din cazuri).

Organe genitale:

- Băieți: criptorhidie, hipospadias, micropenis.

- Fete: aplazie uterină, hipoplazie ovariană.

d) *Prognostic vital:*

- 30-50% mor în primul an de viață, mai ales din cauza malformațiilor cardiace sau a infecțiilor.
- În cazuri rare pot supraviețui până la 20-25 de ani, cu dizabilitate severă.

e) *Cauze de deces:*

- Malformații cardiace complexe.
- Anomalii gastrointestinale severe.
- Disfuncții renale.
- Epilepsie refractară.

➤ **Sindromul „țipătului de pisică” („cri du chat”) – 46,XX(XY), 5p-**

Cariotip: 46,XX(XY), del(5p)

a) *Citogenetică:*

- 80% – deleție terminală a brațului scurt al cromozomului 5: → 46,XX(XY), del(5)(p15.1→pter).
- 10-15% – translocatii neechilibrate: → 46,XX(XY), t(5;C) sau t(5;G).
- 5-10% – cromozom în inel: → 46,XX(XY), r(5)

b) *Incidență:*

- 1:20.000–1:50.000 nașteri.
- Sex ratio: preponderent feminin (2f : 1b).

c) *Semne clinice:*

✓ Perinatal și neonatal:

- Restricție de creștere intrauterină.
- Plâns specific, acut, de tonalitate înaltă, asemănător mieunatului de pisică (din cauza hipoplaziei laringelui și anomaliilor neurologice).
- Hipotonie musculară, dificultăți de alimentație, supt slab.

Dismorfism craniofacial caracteristic:

- Față rotundă, asimetrică, în formă de „lună”.
- Craniu mic (microcefalie), dolicocefalie.
- Ochi: exoftalmie, microftalmie, epicanthus, hipertelorism, colobomă de iris, strabism.

- Gura: palat ogival, micrognație, malpoziții dentare, anomalii de mușcătură.
- Nas turtit, cu rădăcina largă.
- Urechi jos inserate, deformate, lobuli hipoplazici.
- Gât scurt, anomalii ale faringelui (laringomalacie, traheomalacie).

Schelet și membre:

- Hernii ombilicale sau inghinale frecvente.
- Membre subțiri, degete contractate, clinodactilii V.
- „Picior în piolet”, picior plat, sindactilii.

Dermatoglife:

- Pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t", bucle ulnare în exces.

Malformații viscerale:

- Cardiace: canal atrioventricular, DSV, DSA, persistența canalului arterial.
- Gastrointestinale: stenoza duodenală, atrezie anală.
- Renale: hipoplazie, polichistoză renală.

Sistem nervos central:

- Atrofie corticală difuză, hipoplazie cerebeloasă.
- Hidrocefalie.
- Retard mintal sever (IQ <35-40), retard motor și de limbaj.

Organe genitale:

- Băieți: criptorhidie, hipospadias, micropenis.
- Fete: hipoplazie uterină/ovariană, infertilitate.

d) *Prognostic vital:*

- Majoritatea pacienților mor în primii ani de viață din cauza complicațiilor viscerale și a infecțiilor.
- 10% supraviețuiesc până la 10 ani, în unele cazuri izolate persoanele trăiesc până la 40-50 de ani.

e) *Cauze de deces:*

- Malformații cardiace severe.
- Anomalii gastrointestinale.
- Insuficiență renală.
- Infecții respiratorii recurente.

Consecințele anomaliilor cromozomiale

Consecințele anomaliilor cromozomiale sunt direct dependente de tipul anomaliei, de mărimea fragmentului implicat și de dezechilibrul genic pe care îl produc.

Anomaliile cromozomiale neechilibrate

Acestea sunt caracterizate prin modificări cantitative ale materialului genetic (pierdere sau câștig de fragmente de ADN), cu impact major asupra dezvoltării individului.

Exemple:

- Aneuploidii – modificări ale numărului normal de cromozomi (de ex., trisomia 21, monosomia X).
- Poliploidii – prezența a trei sau mai multe seturi complete de cromozomi (de ex., triploidie, tetraploidie).
- Anomalii de structură neechilibrate – deleții, duplicații, inserții neechilibrate.

Consecințe:

- Malformații congenitale multiple (MCM).
- Retard mental de diferite grade.
- Restricție de creștere intrauterină și postnatală.
- Sindroame cromozomiale bine definite (Down, Edwards, Patau, Cri du chat etc.).
- Mortalitate perinatală crescută.

Anomaliile cromozomiale echilibrate

În aceste cazuri nu există pierdere sau câștig de material genetic, ci doar o rearanjare a ordinii genelor.

Exemple:

- Translocații echilibrate (reciprocă, robertsoniană).
- Inversii pericentrice sau paracentrice.
- Inserții echilibrate.

Consecințe:

- Fenotip normal, în majoritatea cazurilor.
- Risc crescut de infertilitate, avorturi spontane recurente, nașteri premature.

- Risc de a avea descendenți cu anomalii cromozomiale neechilibrate (de ex., trisomii/monosomii parțiale).
- Nou-născuți morți sau copii cu malformații congenitale severe.

Indicații pentru investigații citogenetice

Investigațiile citogenetice sunt esențiale pentru identificarea anomaliilor cromozomiale la persoanele cu suspiciuni clinice sau istoric familial sugestiv. Categoriile de persoane care necesită testare citogenetică sunt următoarele:

1. Copii sau adulți cu retard mintal asociat cu malformații congenitale multiple și stigme disembrionetice
2. Femei cu istoric de avorturi spontane recurente, nașteri de copii morți sau copii cu malformații congenitale majore.
3. Părinți ai copiilor cu sindroame cromozomiale sau MCM – pentru identificarea unei posibile translocății echilibrate sau a mozaicismului.
4. Persoane cu anomalii congenitale minore și MCM fără cauză identificată.
5. Frații, surorile și alte rude de grad apropiat ale probandului dacă la acesta s-a identificat o anomalie de structură, mai ales în cazul unei translocății echilibrate la unul dintre părinți.
6. Pacienți cu tulburări de dezvoltare sexuală:
 - disgenezia gonadelor;
 - amenoree primară,
 - sterilitate primară.
7. Cazuri familiale de sindroame cromozomiale (de ex., sindrom Down familial prin translocăție robertsoniană).

Sindroamele submicroscopice (microcitogenetice)

Sindroamele submicroscopice sunt afecțiuni genetice cauzate de deleții sau duplicații de mici dimensiuni (sub 5 Mb), imposibil de detectat prin cariotip clasic, dar care pot fi depistate prin tehnici moderne de citogenetică moleculară:

- FISH (hibridizarea fluorescentă in situ);
- array CGH (hibridizarea genomică comparativă);

- MLPA (amplificarea sondei dependentă de ligatura multiplexă).

Sinonime:

- sindroame microdeleționale;
- sindroame microduplicaționale;
- sindroame genomice.

Etiologie:

- Deleții submicroscopice (de ex., 22q11.2, 15q11-q13, 17p11.2).
- Duplicații submicroscopice.
- Uneori apar în cadrul unor crossing-overuri inegale sau erori de replicare.
- Pot implica imprinting cromozomial sau disomie uniparentală (de ex., sindr. Prader-Willi, sindr. Angelman).

Consecințe și manifestări clinice:

- Malformații congenitale variate (cardiace, renale, faciale).
- Retard mintal și/sau întârziere în dezvoltarea limbajului.
- Tulburări comportamentale și neuropsihice (autism, ADHD, schizofrenie infantilă).
- Displazii craniofaciale specifice anumitor sindroame.
- Frecvent asociază crize epileptice, hipotonie, tulburări de creștere.

Particularități:

- Fenotipul sindroamelor submicroscopice este polimorf și complex.
- Manifestările clinice nu sunt determinate doar de deleția sau duplicația propriu-zisă, ci pot fi influențate de:
 - imprintingul epigenetic,
 - disomia uniparentală,
 - interacțiunile gen-gen și gen-mediu.

Caracteristici generale ale unor sindroame submicroscopice

✓ Sindroamele microcitogenetice reprezintă un grup de afecțiuni genetice rare, caracterizate prin anomalii cromozomiale de mici dimensiuni, dificil de evidențiat prin tehnicile citogenetice convenționale. Majoritatea acestor sindroame au o incidență redusă, estimată la 1 caz la 50.000–100.000 de nou-născuți.

Tabelul 2. Caracteristici ale sindroamelor submicroscopice

Sindromul	Segmentul de cromozom implicat	Manifestările clinice principale
Sindr. Langher-Ghideon (sindr. tricornofalangian)	del (8q-23–q24)	Dismorfism craniofacial, exostoze multiple, talie joasă, urechi mari și deformate, clinobrahidactilie, retard mintal moderat.
Sindr. Prader-Willi	del (15q-11 – q12) (în cromozomul patern)	Obezitate, dismorfism craniofacial, hipotonie, hipogonadism, retard mintal, mâini și picioare mici.
Sindr. Angelman	del (15q-11 – q12) (în cromozomul matern)	Facies neobișnuit, microcefalie, ataxie, hipotonie, epilepsie, paroxisme de râs, lipsa vorbirii.
Sindr. Beckwith-Widemanne	dup (11p-p15)	Hernia funiculului ombilical, macroglosie, gigantism, hipoglicemie, macrocefalie, malformații congenitale ale organelor interne.
Sindr. Di George	22q-11	Convulsii (hipocalciemice), aplazia sau hipoplazia timusului, dismorfism craniofacial, malformații congenitale de cord.
Sindr. Rubinstein-Taybi	16p-13.3	Retard psihic și fizic, degetul I la mâini și la picioare scurt și lat, hipertelorism, facies caracteristic cu nas lung ca un „cârlig”, fante palpebrale antimongoloide, craniu brahimicrocefalic.
Sindr. Smith-Magenis	del 17p11.2	Tulburări de somn, autostimulare, întârziere generală.

Tabloul clinic al sindroamelor microcitogenetice este, de regulă, specific fiecărei entități, însă severitatea și manifestările pot varia considerabil în funcție de:

- dimensiunea segmentului cromozomial deleționat sau duplicat,
- regiunea cromozomială afectată,
- originea parentală a modificării genetice (paternă sau maternă).

Un exemplu ilustrativ al rolului originii cromozomiale este fenomenul de „imprinting” genomic, în care expresia anumitor gene depinde de părintele de la care provin. Acest mecanism genetic stă la baza

diferențierii a două sindroame clinic distincte, dar care implică aceeași regiune cromozomială – 15q11–q13:

1. Sindromul Prader-Willi, determinat de absența expresiei genelor paterne din regiunea 15q11–q13;

2. Sindromul Angelman, determinat de lipsa expresiei genelor maternelor din aceeași regiune.

În ambele situații, mecanismele genetice pot include:

- microdeleții interstițiale (pierdere a unui segment mic de ADN din cromozomul 15),
- disomie uniparentală (prezența ambilor cromozomi 15 proveniți de la același părinte),
- defecte de imprinting (perturbarea mecanismului epigenetic de marcă parentală).

Disomia uniparentală (UPD) poate fi de două tipuri:

1) disomie uniparentală *maternă* (m-m), care cauzează sindromul Prader-Willi, întrucât lipsește contribuția cromozomială paternă în regiunea 15q11–q13;

2) disomie uniparentală *paternă* (p-p), ce determină sindromul Angelman, în acest caz lipsind expresia genelor maternelor din aceeași regiune.

Aceste mecanisme sunt reprezentate în *schema 2*.



Schema 2. Etiologia sindroamelor Prader-Willi (a) și Angelman (b), imprinting și disomia uniparentală

Sindroamele Prader-Willi și Angelman sunt exemple de boli genetice în care originea parentală a anomaliilor genetice are un rol esențial. În sindromul Prader-Willi, lipsa segmentului cromozomial 15q11–q13 de origine paternă – fie prin deleție, fie prin disomie uniparentală maternă – provoacă tabloul clinic caracteristic. În schimb, în sindromul Angelman, pierderea expresiei materne din aceeași regiune determină un fenotip complet diferit. Diferențierea este posibilă prin utilizarea metodelor de citogenetică moleculară, precum FISH, MLPA, array CGH sau analiza metilării ADN-ului.

Sindroamele submicroscopice reprezintă o grupă de boli genetice cauzate de deleții sau duplicări de mici dimensiuni (sub 5 Mb), nedetectabile prin cariotip standard. Acestea se evidențiază prin metode citogenetice moderne, precum FISH, array CGH sau MLPA.

Dintre acestea, se remarcă sindroamele descrise în continuare.

➤ **Sindromul Langer-Giedion** (denumit și *sindromul tricorninofalangian de tip II*)

Descris de A. Giedion în 1966, sindromul Langer-Giedion reprezintă o combinație de caracteristici clinice comune sindromului tricorninofalangian de tip I, dar cu afectare mai extinsă, implicând și exostoze multiple.

Manifestări clinice principale:

- Facies caracteristic:
 - nas lung, lat, cu baza nazală proeminentă și nări largi;
 - gură mare, uneori macrostomie, cu buza superioară subțire;
 - filtru nazolabial lung, proeminent;
 - sprâncene late, rare;
 - mandibulă mică (micrognatie);
 - palat înalt, arcuit, cu malpoziție dentară.
- Anomalii osoase:
 - deformarea falangelor, evidentă chiar de la naștere sau cu debut timpuriu în copilărie;

- mâini late, degete scurte, cu deviere laterală și îngroșarea articulațiilor interfalangiene;
- scurtarea oaselor metacarpiene;
- exostoze multiple (apar, de regulă, după vârsta de 3 ani);
- scolioză, cifoză, torace în formă de „butoi”;
- scapule alate;
- gambe păstoase, bazin înalt și lat.
- Manifestări oculare:
 - microftalmie, strabism, ptoză palpebrală;
 - colobomă a irisului.
- Alte semne:
 - retard mintal și fizic (grad variabil);
 - posibile pareze ale nervilor abducens;
 - luciu perlat al unghiilor („ojă de perlă”).
- Radiologic:
 - epifize triunghiulare;
 - sinostoză prematură a zonelor de creștere;
 - diferențe de lungime între falange.

➤ ***Sindromul tricorninofalangian de tip I***

Acest sindrom afectează aceleași structuri ca și sindromul Langer-Giedion, dar în formă mai ușoară, fără exostoze multiple.

Manifestări clinice:

- Facies specific:
 - nas lung, în formă de „pară”;
 - filtru nazolabial alungit;
 - sprâncene late, rare;
 - gură mică, cu buze subțiri.
- Păr subțire, fragil, cu creștere deficitară.
- Anomalii osoase:
 - falange deformate (apar mai frecvent în deceniul doi de viață);
 - mâini late, degete scurte, cu deformare progresivă;
 - scurtarea oaselor metacarpiene;
 - scolioză, lordoză.
- Alte semne:

- retard fizic și mintal (grad variabil);
- luciu perlat al unghiilor.
- Radiologic:
 - diferențe de lungime între falange;
 - dpifize triunghiulare;
 - sinostoze premature ale cartilajelor de creștere.
- **Sindromul Beckwith-Wiedemann** (denumit și *sindromul exomfalului, macroglosiei și gigantismului*)

Descris de J. Beckwith în 1963, este o boală genetică cu incidență de 1 la 12.000 de nou-născuți, asociată cu risc crescut de tumori embrionare.

Manifestări clinice caracteristice:

- Omfalocel (hernie ombilicală majoră, uneori de dimensiunea capului copilului).
- Macroglosie (95% din cazuri).
- Gigantism generalizat sau hemihipertrofie (creșterea excesivă a unei jumătăți a corpului sau a unor organe).
- Osificare prematură.

Alte anomalii:

- Hepatomegalie, splenomegalie.
- Malformații congenitale cardiace și diafragmatice.
- Hiperplazia celulelor insulare pancreatice, care cauzează hiperinsulinism și hipoglicemie neonatală.
- Risc oncologic crescut: nefroblastom (Wilms), neuroblastom, hepatoblastom.
- Retard mintal în aproximativ 12% din cazuri.
- **Sindromul Rubinstein-Taybi** (denumit și *sindromul degetului mare lat*)

Descris în 1963 de Rubinstein și Taybi la 7 copii cu retard mintal, are o incidență de 1 la 25.000–30.000 de nou-născuți.

Manifestări clinice principale:

- Retard psihic și fizic.
- Degetul mare de la mâini și de la picioare este scurt și lat („thumb-hallux syndrome”).
- Facies caracteristic:

- nas lung, în formă de „cârlig”;
- fante palpebrale antimongoloide, hipertelorism;
- maxilar superior hipoplazic;
- craniu brahimicrocefalic;
- palat ogival, uneori despicătură palatină și labială.
- Malformații ale membrelor: sindactilie, polidactilie.
- Anomalii cutanate: hipertricoză, hemangioame, depigmentări.
- Malformații congenitale diverse: cardiace, renale, digestive.
- Afecțiuni oculare: cataractă, colobomă a irisului, nistagmus, glaucom, strabism.
- Radiologic:
 - scurtarea oaselor tubulare, lărgirea falangelor terminale;
 - microcefalie, posibile semne de hidrocefalie.

Metode citogenetice clasice utilizate în diagnosticul bolilor cromozomiale

- Cariograma standard (cariotip clasic – bandare G):
 - Permite analiza întregului set cromozomial.
 - Evidențiază anomaliile numerice (trisomii, monosomii) și structurale majore (deleții mari, duplicări, translocații, inversii).
 - Rezoluție: aproximativ 5–10 Mb (megabaze).
- Cariograma în metafază (cu cultură celulară): se utilizează limfocite din sângele periferic, celule amniotice, vilozități coriale, fibroblaste cutanate.
- Bandarea Q, R sau C: metode suplimentare de colorare pentru identificarea anumitor regiuni cromozomiale sau a heterocromatinei constitutive.

Metode citogenetice moleculare:

- FISH:
 - utilizează sonde fluorescente pentru regiuni specifice de ADN;
 - detectează microdelețiile, microduplicările, anomaliile de translocație, mozaicismul;
 - rezoluție: 100–200 kb.
- array CGH:

- analizează întreaga genomică pentru pierderi sau câștiguri de material genetic;
- permite identificarea sindroamelor microdeleționale și microduplicative;
- rezoluție: sub 100 kb (mult mai mare decât cariotipul clasic).
- MLPA:
 - detectează rapid delețiile/duplicările mici în gene sau în regiunile specifice;
 - este o metodă semicantitativă, utilizată pentru sindroame bine definite de (de ex., Prader-Willi, Angelman, DiGeorge).
- Secvențierea ADN (NGS):
 - permite detectarea unor variații submicroscopice și mutații punctiforme;
 - în unele cazuri, poate identifica și variații ale numărului de copii (CNV).

Importanța testelor FISH, MLPA și array CGH în diagnosticul sindroamelor submicroscopice

Sindroamele submicroscopice sunt cauzate de deleții sau duplicări foarte mici, invizibile la cariotipul clasic. De aceea, tehnicile de citogenetică moleculară sunt esențiale pentru diagnostic.

✓ FISH:

- Detectează rapid delețiile/duplicările într-o regiune bine definită (de ex., 22q11 în sindromul DiGeorge, 15q11–q13 în Prader-Willi/Angelman).
- Poate fi utilizată pentru confirmarea anomaliilor detectate prin alte metode.
- Este indicată atunci când se cunoaște deja regiunea suspectată clinic.

✓ MLPA:

- Permite analiza simultană a mai multor regiuni genetice.
- Este rapidă, accesibilă și cost-eficientă.
- E utilizată frecvent pentru diagnosticul unor sindroame cunoscute (de ex., DiGeorge, Williams-Beuren, Prader-Willi/Angelman).

✓ array CGH:

- Analizează întregul genom pentru câștiguri sau pierderi de material genetic.
- Identifică microdelețiile și microduplicările chiar și în sindroame fără semne clinice evidente.
- Este indicată în:
 - malformații congenitale multiple de etiologie neclară,
 - retard neuropsihomotor,
 - autism,
 - dismorfisme faciale fără cauză aparentă.

Importanță practică:

- Crește semnificativ rata de diagnostic al bolilor genetice la pacienții cu fenotip complex sau nespecific.
- Permite identificarea mozaicismului și a variantelor de număr de copii (CNV).
- Este esențială în consilierea genetică pentru stabilirea riscului de recurență.

Cum se stabilește diagnosticul diferențial între sindroamele cu trăsături fenotipice comune?

Pași esențiali în diagnosticul diferențial:

a) *Evaluare clinică detaliată:*

- Anamneză familială și personală.
- Evaluarea dismorfismelor faciale și corporale.
- Examinarea atentă a dezvoltării psihomotorii.
- Identificarea malformațiilor asociate (cardiace, renale, osoase, oculare etc.).

b) *Coroborarea semnelor clinice specifice:*

- De exemplu, în sindroamele cu deformări osoase și facies asemănător (tricornofalangian de tip I și II, Langer-Giedion), diferențierea se face prin prezența sau absența exostozele multiple.
- În sindroamele cu gigantism și macroglosie (de ex., Beckwith-Wiedemann), se analizează hipoglicemia neonatală și riscul oncologic specific.

c) *Utilizarea testelor genetice țintite:*

- FISH sau MLPA pentru deleții cunoscute.

- array CGH pentru identificarea microdelețiilor/duplicărilor neidentificate clinic.
- Teste de metilare pentru sindroamele dependente de imprinting (Prader-Willi, Angelman).

d) *Teste complementare:*

- Examen imagistic (RMN, ecografie) pentru malformațiile interne.
 - Radiografie pentru semnele osoase specifice (epifize triunghiulare, sinostoze).
 - Examinare oftalmologică și cardiologică.
- Importanța diagnosticului diferențial:
- Evită erorile de diagnostic.
 - Ghidează spre investigații genetice corecte și eficiente.
 - Asigură o consiliere genetică precisă.
 - Oferă informații utile pentru managementul medical personalizat.

Concluzii

1. Bolile genetice reprezintă o grupă vastă de afecțiuni determinate de modificări ale materialului genetic, care pot afecta fie cromozomii (numerice sau structurale), fie genele individuale (mutații punctiforme, deleții, duplicări etc.).

2. Bolile cromozomiale sunt cauzate de anomalii de număr (aneuploidii, poliploidii) sau de structură (deleții, duplicări, translocatii, inversii). Ele pot duce la malformații congenitale, retard mintal, infertilitate sau avort spontan.

3. Sindroamele submicroscopice (microdelețiile și microduplicările) reprezintă o categorie aparte de boli genetice, dificil de diagnosticat prin cariotip clasic. Acestea sunt detectate prin metode citogenetice moleculare moderne (FISH, array CGH, MLPA).

4. Fenomenul de imprinting genomic și disomiile uniparentale sunt mecanisme genetice implicate în etiologia unor sindroame bine

definite, precum sindromul Prader-Willi și Angelman, demonstrând importanța originii parentale a defectului genetic.

5. Diagnosticul bolilor genetice necesită o abordare complexă, combinând examenul clinic detaliat cu tehnici citogenetice și moleculare moderne. Diagnosticul timpuriu este esențial pentru consilierea genetică, prevenție și, în unele cazuri, pentru instituirea tratamentului adecvat.

Subiecte de control:

I. Noțiuni generale privind bolile genetice

1. Clasificarea bolilor genetice.
2. Diferența dintre mutațiile germinale și mutațiile somatice.
3. Ce înseamnă penetranță și expresivitate variabilă?
4. Mecanismele de apariție a bolilor genetice.
5. Rolul consilierii genetice.

II. Boli cromozomiale

1. Definiți aneuploidia. Dați exemple de boli cromozomiale.
2. Trisomia 21 (sindromul Down): cauze, manifestări clinice, diagnostic.
3. Sindromul Edwards și sindromul Patau: caracteristici clinice și genetice.
4. Monosomia X (sindromul Turner) – tablou clinic și aspecte genetice.
5. Cauzele translocațiilor robertsoniene și implicațiile lor clinice.

III. Sindroame submicroscopice (microdeleții și microduplicări)

1. Definiți sindroamele microdeleționale.
2. Diferențele dintre sindromul tricornofalangian de tip I și de tip II.
3. Sindromul Langer-Giedion: manifestări clinice și diagnostic.
4. Sindromul Beckwith-Wiedemann: etiologie, fenotip, complicații.
5. Sindromul Rubinstein-Taybi: manifestări și metode de diagnostic.
6. Rolul imprintingului genomic în sindroamele Prader-Willi și Angelman.

IV. Diagnostic și metode moderne

1. Care sunt metodele citogenetice clasice și moleculare utilizate în diagnosticul bolilor cromozomiale?
2. Importanța testelor FISH, MLPA și array CGH în diagnosticul sindroamelor submicroscopice.
3. Cum se stabilește diagnosticul diferențial între sindroamele cu trăsături fenotipice comune?

BOLILE MONOGENICE

2.1. Ereditatea monogenică sau mendeliană

Se numește *caracter monogenic* sau *mendelian* trăsătura (normală sau patologică) determinată de o singură pereche de gene alele, situate pe același locus al unei perechi de cromozomi omologi.

Ereditatea monogenică reprezintă forma de transmitere a caracterelor de la părinți la descendenți, explicabilă prin existența unor determinanți ereditari unici – genele – și urmează principiile descoperite de Gregor Mendel, fondatorul geneticii moderne.

Principii de bază

Fiecare individ posedă două copii ale fiecărei gene, situate pe cromozomii omologi:

- un cromozom provine de la mamă (maternal);
- un cromozom provine de la tată (paternal).

Pe același locus (poziție genetică) se află două alele care determină același caracter.

- Dacă cele două alele sunt identice, individul este *homozigot* pentru trăsătura respectivă.
- Dacă alelele sunt diferite, individul este *heterozigot*.

Exprimarea alelelor:

- Alela *dominantă* se manifestă fenotipic atât în stare homozigotă (AA), cât și în stare heterozigotă (Aa).
- Alela *recesivă* se exprimă fenotipic doar în stare homozigotă recesivă (aa).

Criterii de clasificare a eredității monogenice

Există două criterii fundamentale pentru clasificarea eredității monogenice.

1. Localizarea genei implicate:

- Ereditate autozomală: gena este localizată pe unul dintre cei 22 de autozomi (cromozomii nonsexuali).

- Ereditate gonozomală (legată de sex):
 - gena este localizată pe unul dintre cromozomii sexuali (X sau Y);
 - majoritatea caracterelor legate de sex sunt X-linkate, deoarece cromozomul X conține peste 2500 de gene, în timp ce cromozomul Y are un număr redus de gene somatice, majoritatea fiind implicate în determinarea sexului și în funcțiile reproductive masculine.

2. Modul de exprimare fenotipică:

- Dominantă – trăsătura se exprimă chiar dacă există o singură alelă mutantă.
- Recesivă – trăsătura se exprimă doar atunci când ambele alele sunt mutante.

Modelele de ereditate monogenică

Combinând cele două criterii (localizarea genei și modul de exprimare), rezultă cinci modele de transmitere mendeliană, descrise în *tabelul 3*.

Tabelul 3. Descrierea modelelor de ereditate

Model de ereditate	Descriere
I. Ereditate autozomal-dominantă (AD)	Trăsătura se manifestă dacă există cel puțin o alelă mutantă pe unul din cei doi autozomi. Boala apare în fiecare generație.
II. Ereditate autozomal-recesivă (AR)	Trăsătura se manifestă doar la indivizii homozigoți pentru alela mutantă (aa). Părinții pot fi purtători sănătoși.
III. Ereditate X-linkată dominantă (XD)	Trăsătura se transmite prin cromozomul X și se manifestă și la femei, și la bărbați, dar cu expresivitate diferită.
IV. Ereditate X-linkată recesivă (XR)	Trăsătura afectează predominant bărbații, care au un singur cromozom X. Femeile sunt purtătoare sau au forme ușoare.
V. Ereditatea Y-linkată (holandrică)	Trăsătura se transmite exclusiv pe linie paternă, de la tată la fiu, prin cromozomul Y. Este extrem de rară.

Reprezentarea genotipurilor

Se utilizează următoarea convenție:

- A – alelă dominantă,
- a – alelă recesivă.

Tipuri de genotipuri:

- AA – homozigot dominant,
- Aa – heterozigot,
- aa – homozigot recesiv.

Gameții produși:

- AA → toți gameții conțin alela A;
- Aa → 50% gameți cu A, 50% gameți cu a;
- aa → toți gameții conțin alela a.

Transmisia trăsăturilor monogenice

Se pot întâlni două tipuri mari de transmitere:

A. Transmitere autozomală:

- Implică gene localizate pe cromozomii 1–22.
- Se transmite indiferent de sex.

a) Autozomal-dominantă:

- Afectează ambele sexe în mod egal.
- Apare în fiecare generație (transmitere verticală).
- Persoanele sănătoase nu transmit boala (cu excepția mutațiilor de novo).
- Exemple: sindrom Marfan, acondroplazie, boala Huntington.

b) Autozomal-recesivă:

- Afectează ambele sexe în mod egal.
- Părinții sunt, de regulă, purtători sănătoși (heterozigoți).
- Boala poate apărea în familii fără antecedente, mai ales dacă există consangvinitate.
- Exemple: fenilketonurie, mucoviscidoză, talasemie, galactozemie.

B. Transmitere gonozomală:

- Implică gene de pe cromozomii sexuali (X și Y).

a) X-linkată dominantă:

- Tatăl afectat transmite boala tuturor fiicelor și niciunui fiu.

- Mama afectată are 50% șanse de a transmite gena mutată fiecărui copil, indiferent de sex.
- Exemple: rahitism hipofosfatic, incontinență pigmentară.

b) X-linkată recesivă:

- Băieții sunt afectați mai frecvent (au un singur cromozom X).
- Femeile sunt purtătoare (heterozigote) și pot transmite gena mutată.
- Exemple: hemofilia A, distrofia musculară Duchenne, daltonism.

c) Y-linkată (holandrică):

- Se transmite strict de la tată la fiu, prin cromozomul Y.
- Exemple rare: hipertricoza urechilor, unele forme de infertilitate masculină.

Analiza pedigreeului (arborelui genealogic)

Pentru a determina modul de transmitere a unei trăsături, se utilizează ancheta familială și se întocmește un arbore genealogic (pedigri).

Aspecte analizate:

1. Tipul de moștenire (dominant/recesiv, autozomal/gonozomal).
2. Prezența sau absența trăsăturii în generațiile succesive.
3. Sexul persoanelor afectate (pentru a identifica posibila legătură cu sexul).
4. Severitatea manifestărilor clinice și variabilitatea acestora.
5. Consangvinitatea (crește riscul bolilor autozomal-recesive).
6. Vârsta de debut al bolii.

Tipurile de transmitere. Legitățile de bază ale transmiterii ereditare

Orice organism cu reproducere sexuală are două alele pentru fiecare caracter elementar. Această pereche de alele ocupă aceeași poziție pe cromozomii omologi, unul și același locus. Astfel, pe cei doi cromozomi omologi, dintre care unul este de origine maternă și altul de origine paternă, se localizează gena care controlează un anumit caracter. Gena poate fi localizată în cromozomii autozomi și gonozomi, ea poate fi dominantă sau recesivă. Astfel, există două moduri de transmitere a caracterelor, de fapt două tipuri de transmitere a genelor: autozomal și cuplat cu sexul.

Alelele dominante se notează «A», iar cele recesive – «a». În populație sunt prezente trei tipuri de genotipuri: «AA», «Aa» și «aa». Primul genotip este homozigot după alela dominantă, al doilea – heterozigot, iar al treilea – homozigot după alela recesivă. Purtătorii genotipului «AA» formează numai gameți «A», purtătorii genotipului «Aa» formează 50% de gameți «A» și 50% de gameți «a», homozigoții «aa» formează numai gameți «a».

Vom examina două tipuri de bază ale transmiterii ereditare: ereditatea *autozomală* și ereditatea *gonozomală* (cuplată cu sexul).

Ereditatea autozomală

Ereditatea autozomală este acel tip de ereditate care se transmite prin gene situate pe autozomi.

I. Ereditatea autozomal-dominantă (AD)

- Ambele sexe sunt la fel de frecvent afectate.
- Caracterul AD se transmite de la o generație la altă, fiind caracteristică continuitatea.
- Manifestarea clinică a bolii poate apărea în orice perioadă a vieții.
- Un individ afectat are cel puțin un părinte afectat.
- Persoana sănătoasă nu transmite patologia copilului său, cu următoarele excepții: mutația de novo și penetranța incompletă.
- Riscul de recurență constituie 50% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu unul din părinți afectat.
- Trăsătura autozomal-dominantă este independentă de sex.
- Exemple: anomalii ale degetelor: brahidactilie, clinodactilie, ectrodactilie, polidactilie; acondroplazie, boala exostozele multiple; sindromul Marfan; neurofibromatoză; osteogeneză etc.

Deosebiri:

- penetranța incompletă;
- expresivitatea variabilă;
- apariția spontană;
- transmiterea limitată de sex.

Penetranța se definește ca frecvența, exprimată în procente, cu care se exprimă un genotip particular detectabil la heterozigoți.

Penetrația completă (100%) are loc atunci când toți purtătorii unui genotip particular manifestă fenotipic trăsătura sau, altfel spus, când toți homozigoții în ereditatea recesivă și toți heterozigoții în ereditatea dominantă prezintă fenotipul respectiv.

Penetrația incompletă sau **penetrația redusă** este atunci când o categorie din indivizi cu un genotip particular nu pot să exprime fenotipic trăsătura.

Expresivitatea variabilă este gradul de realizare fenotipică a unei mutații, este intensitatea manifestărilor clinice ale unei boli date.

II. Ereditatea autozomal-recesivă

- Un individ afectat are ambii părinți sănătoși clinic.
- Tulburarea apare într-o singură generație.
- Trăsătura este independentă de sex.
- Sunt boli mai severe decât cele autozomal-dominante.
- Consangvinitatea crește frecvența patologiei, multe trăsături recesive sunt descoperite în populații izolate.
- Riscul de recurență constituie 25% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu doi părinți purtători heterozigoți.
- Exemple: fenilcetonuria, albinismul, galactozemia, mucoviscidoza, hemoglobinopatiile, ihtioza.

Ereditatea gonozomală

Din punct de vedere genetic, cromozomul X conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, circa 2.500-3.000 de gene pentru trăsături somatice, în timp ce cromozomul Y conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, foarte puține gene somatice.

Mutațiile pe cromozomul X se manifestă diferit la cele două sexe. La fete, cu 2 cromozomi X omologi, o mutație își manifestă efectul în funcție de natura alelei, dominantă sau recesivă, exact ca în transmiterea autozomală dominantă sau recesivă. La băieți, cu un singur cromozom X, orice mutație pe acest cromozom își manifestă efectul fenotipic, indiferent dacă gena este dominantă sau recesivă, deoarece cromozomul Y nu are genele omoloage cromozomului X.

III. *Ereditatea X-linkată dominantă*

- Un individ afectat are cel puțin un părinte afectat.
- Transmiterea se efectuează de la o generație la alta prin continuitate.
- Tatăl afectat transmite mutația tuturor fiicelor sale și ele vor fi afectate.
- Mama afectată are 50% din băieți și 50% din fete afectați.
- Riscul de recurență este dependent de sexul părintelui afectat.
- Exemple: rahitismul vitamino-D rezistent (hipofosfatemia familială), sindromul orofacioidigital, incontinența pigmenti, sindromul Goltz etc.

IV. *Ereditatea X-linkată recesivă*

- Femeile sunt, de regulă, heterozigote, purtătoare.
- Afecțiunea se manifestă la băieții care moștenesc gena recesivă X-linkată, în doză unică. Fenomenul poartă denumirea de *hemizigoție* și este o formă particulară de „heterozigoție” la băieți, atunci când alela mutantă este localizată pe cromozomul X, fără a avea o alelă corespondentă pe cromozomul Y.
- Băieții afectați sunt totdeauna fiii unor mame purtătoare sau afectate.
- Transmiterea se face prin discontinuitate, se „sar” generații.
- Femeile afectate provin din tată afectat căsătorit cu femei purtătoare sau afectate.

V. *Ereditatea Y-linkată (holandrică)*

- Este foarte rară.
- Există câteva caractere somatice legate de cromozomul Y. Exemple: hipertricoza urechilor, unele forme de alopecie.
- Tipul obișnuit de căsătorie este între tatăl afectat și mama normală.
- Este caracteristică continuitatea în generații.
- Sunt afectați doar băieții.
- Bărbatul afectat are toți feciorii afectați și fiicele normale.

Pedigriul sau arborele genealogic reprezintă o diagramă utilizată pentru a urmări transmiterea unui caracter ereditar, fie normal, fie patologic, în cadrul unei familii, de-a lungul mai multor generații.

El este un instrument esențial în diagnosticul genetic, contribuind la stabilirea modului de transmitere a bolii, la estimarea riscului de recurență și la identificarea purtătorilor de gene mutante.

Etapele realizării pedigrului

1. Colectarea datelor se face prin anchetă familială detaliată, vizând:
 - istoricul medical al membrilor familiei pe cel puțin trei generații;
 - vârsta debutului bolii;
 - severitatea manifestărilor;
 - existența consangvinizării;
 - apariția cazurilor noi (mutații de novo).
2. Reprezentarea grafică: se notează membrii familiei utilizând simboluri standardizate (pătrate pentru bărbați, cercuri pentru femei, simboluri umplute pentru persoanele afectate etc.).
3. Identificarea probandului: este persoana de la care începe ancheta familială; se notează printr-o săgeată.

Criterii de analiză și interpretare a arborelui genealogic

1. Stabilirea modului de transmitere a caracterului ereditar

Statistica arată că aproximativ:

- 50% din trăsăturile ereditare urmează un model de transmitere autozomal-dominant;
- 30% urmează un model autozomal-recesiv;
- 10% sunt trăsături sau boli cu moștenire X-linkată (dominantă sau recesivă).

2. Aprecierea stării de heterozigoție sau homozigoție

Se analizează:

- Continuitatea transmiterii: dacă boala se transmite în fiecare generație (tipic pentru bolile dominante) sau apar „săriri” de generații (caracteristic pentru recesive).
- Statutul părinților: dacă părinții persoanelor afectate sunt sănătoși clinic (specific pentru bolile recesive) sau sunt afectați (tipic pentru cele dominante).
- Rata de segregare: se compară proporția descendenților afectați cu cea descendenților sănătoși.

- Expresivitatea clinică: severitatea bolii poate varia între membrii familiei în funcție de expresivitatea variabilă sau de factorii epigenetici și cei de mediu.
- Consangvinitatea: în caz de consangvinizare (căsătorii între rude), riscul de boli autozomal-recesive crește semnificativ.
- Vârsta de debut: bolile genetice pot avea manifestare timpurie (în copilărie) sau tardivă (la adult).

3. *Determinarea tipului de ereditate: autozomală sau gonozomală*

Pentru a diferenția ereditatea autozomală de cea gonozomală (legată de sex), se evaluează:

- Distribuția pe sexe:
 - Dacă sunt afectați doar indivizii de un anumit sex (de regulă, bărbații), probabil moștenirea este X-linkată recesivă.
 - Dacă sunt afectați indivizi de ambele sexe, dar cu prevalență crescută la femei, poate fi vorba de o moștenire X-linkată dominantă.
 - Dacă boala afectează doar bărbații, fără excepție, și se transmite de la tată la fiu, se suspectează o moștenire Y-linkată (holandrică).
- Sexul părinților afectați comparativ cu cel al descendenților afectați:
 - În bolile autozomal-dominante, trăsătura se transmite de la părinți afectați la copii, indiferent de sex.
 - În bolile X-linkate, tata afectat transmite gena mutantă doar fiicelor, mama afectată poate transmite gena mutantă la ambele sexe, dar manifestarea este mai severă la băieți în formele recesive.

Analiza arborelui genealogic permite:

- identificarea modului de transmitere (dominant/recesiv, autozomal/gonozomal);
- estimarea riscului de recurență pentru descendenți;
- detectarea purtătorilor de gene mutante în cazul bolilor recesive;
- stabilirea unui diagnostic genetic prezumtiv înainte de testele moleculare;
- fundamentarea consilierii genetice pentru familie.

Bolile monogenice reprezintă afecțiuni genetice, cauzate în special de mutații ale unei singure gene.

2.2. Clasificarea bolilor monogenice

• După modul de transmitere

1. Autozomal-dominant: coreea Huntington, sindromul Marfan, neurofibromatoza Recklinghauzen, acondroplazia, retinoblastomul, hipercolesterolemia familială, boala polichistică renală a adultului, osteogeneza imperfectă etc.
2. Autozomal-recesiv: fenilcetonuria, mucoviscidoza, maladia Willson, sindromul adrenogenital, hemoglobinopatiile, beta-talasemia, galactozemia etc.
3. X linkat-dominant: rahitismul rezistent la vit. D sau hipofosfatemia familială, incontinența pigmenti, sindromul Goltz, sindromul orofacioidigital, displazia smalțului dentar etc.
4. X-linkat recesiv: hemofilia A și B, daltonismul, distrofia musculară progresivă Duchenne/Becker, albinismul oculocutanat etc.
5. Y-linkat (holandric): hipertricoza pavilionului urechii, unele forme de alopecie.

• În funcție de clasa din care face parte proteina anormală sau mutantă

1. Boli enzimatice (erori înnăscute de metabolism), care afectează funcționarea normală a unor căi metabolice prin: absența produsului final (pigmentul melanic în albinism), acumularea de precursori (galactozemia, mucopolozaharidozele), cantitatea crescută a unui metabolit (sindromul adrenogenital cauzat de producția excesivă de androgeni prin absența 21-hidroxilazei) sau devierea unei căi metabolice (de ex., producerea acidului fenilpiruvic în fenilcetonurie).

2. Maladii produse prin anomalii ale proteinelor de transport (de ex., proteina canalului ionilor de clor în fibroza chistică).

3. Boli prin anomalii ale proteinelor structurale, de exemplu distrofia musculară Duchenne (afectarea distrofinei), sindromul Marfan (afectarea fibrilinei), osteogeneza imperfectă (afectarea collagenului de tip I și tip II), microsferocitoza ereditară (afectarea spectrinei); sindromul Ehlers-Danlos (afectarea collagenului de tip I).

4. Boli prin anomalii ale proteinelor implicate în comunicarea intracelulară și controlul dezvoltării (de ex., hipercolesterolemia familială, neurofibromatozele, boala polichistică renală autozomal-dominantă).

5. Maladii ale proteinelor implicate în controlul homeostazei extracelulare și prin absența unor proteine de importanță vitală (de ex., imunoglobulinele în agamaglobulinemie, factorul VIII al coagulării în hemofilia A, factorul IX al coagulării în hemofilia B, hormonul somatotrop în nanismul hipofizar etc.).

6. Boli prin anomalii ale receptorilor, de exemplu testiculul feminizant (receptor anormal pentru androgeni), rahitismul rezistent la vitamina D (receptor anormal pentru vitamina D).

2.3. Cele mai frecvente boli monogenice

A. Coreea Huntington

Această boală neurologică degenerativă, progresivă este caracterizată printr-un sindrom extrapiramidal, însoțit de tulburări psihice care evoluează spre demență. Este determinată de mutații dinamice ale genei HD (coreei Huntington – *Huntington disease*) pentru proteina huntingtina. Frecvența bolii este de 1:20.000. Modul de transmitere e autozomal-dominant.

Coreea vine din cuvântul grecesc *horea*, ceea ce înseamnă „dans”. Coreea Huntington este prima boală studiată prin screeningul sistematic al înălțurii unor markeri genotipici polimorfici. După testarea a 12 markeri polimorfici cu sonda D8, a fost identificat un polimorfism al enzimei de restricție HindIII ce produce pentru locusul D4S10 4 alele diferite asociate genei HD. Locusul detectat de sonda G8 e situat la o distanță de 3-5 cm de la gena HD, situată pe crs 4p16.3 (lângă regiunea telomerică 4p), având o lungime de circa 1.000 kb. În 1972, Wallace și Hall au înaintat ipoteza existenței a două alele diferite ale genei HD, responsabile de debutul timpuriu sau tardiv al bolii. Nu există corelații între numărul de repetiții și alte trăsături ale bolii, în afară de vârsta de debut.

Patogenie

Gena HD codează proteina *huntingtina* cu funcții puțin elucidate. Se presupune că această proteină este implicată în:

- a) acetilarea histonelor (în celulele bolnavilor HD a fost identificată dereglarea acetilării histonelor H3 și H4);
- b) producerea receptorilor pentru serotonină (la bolnavii HD, numărul receptorilor de serotonină în nucleii caudați se diminuează cu 50%);
- c) apoptoza neuronilor, ceea ce duce la degenerarea lor.

Expansiunea CAG sau expansiunea tractului poliglutamic din structura huntingtinei reprezintă o mutație cu câștig de funcție. Huntingtina mutantă duce la acumulări a unor agregate în citoplasma și nucleii neuronilor, ce implică modificarea neuroreceptorilor și are ca rezultat moartea neuronală. Sunt afectați preponderent nucleii bazali, putamenul, cortexul. Mecanismul exact al acțiunii huntingtinei nu se cunoaște.

Simptomatologie:

- manifestări neurologice motorii (mișcări forțate – coreice, începând cu fața și predominând la nivelul mâinilor; rigiditate, akinezie, uneori epilepsie), dereglări extrapiramidale;
- tulburări cognitive și de personalitate (impulsivitate, agresivitate, depresie, deficiență intelectuală).

În stadiile avansate se atestă tulburări motorii severe, afectând și mersul, cașexie, tulburări de somn, demență și mutism.

La nivel anatomic se atestă atrofia nucleului caudat, afecțiuni ale cortexului cerebral, dereglarea funcțiilor neuromediatorilor.

Fenomenul de anticipație

Transmiterea mutațiilor dinamice, din care face parte și cauza HD, în succesiunea generațiilor se însoțește cu un risc de amplificare a numărului de repetiții trinucleotidice, ceea ce determină fenomenul de *anticipație* – agravarea simptomelor din generație în generație. Este mai mare, în cazul genei HD, în gametogeneza masculină, ceea ce explică efectul patern (indivizii care moștenesc alela mutantă de la tată au un risc mai mare de a dezvolta forme de boală cu debut juvenil: 80% de cazuri severe).

Eterogenitatea de locus

În cazul HD se atestă efectele eterogenității de locus – sunt prezente bolile cu simptomatologia asemănătoare celei a HD (HDL – Huntington disease like): HDL1 (cauzată de repetarea a 8 octapeptizi de pe crs 20p12-pter); HDL2 (50 de repetiții CAG/GTG); HDL3 (legată de aberațiile genei de pe crs 4p15.3).

Prognostic

De regulă, decesul survine peste 10-30 de ani (vârsta medie a decedaților – 55 de ani). Boala manifestă penetranță dependentă de vârstă. În medie, primele semne apar la 25-45 (după altă sursă – la 37-40) de ani. Există variații considerabile ale simptomatologiei HD. Astfel, Scwach (1994), studiind 110 pacienți, a atestat: depresia la 39%, schizofrenia la 20%, schimbări ale personalității la 92%.

Tratament

În prezent nu există niciun tratament curativ, se utilizează numai cel de suport și de ameliorare a tulburărilor neurologice și comportamentale (vitaminele B6, B1, C, gimnastica curativă etc.). Recent au fost încercate metode operatorii.

Cercetări: CoQ10; molecula C2-8; cisteamina; tratamentul chirurgical, celule-stem – rezultate insuficiente.

Sfat genetic: probabilitate mare de transmitere la descendenți; riscul de transmitere a mutației complete este de 50%; purtătorii de pre-mutații în cazul meiozei masculine au riscul de expansiune de circa 3%.

B. Sindromul Marfan

Sindromul Marfan reprezintă o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a țesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope.

De-a lungul istoriei au existat multe persoane celebre care se pare că au fost afectate de această maladie: Iulius Cezar, Maria Stuart, violonistul Niccolò Paganini, Abraham Lincoln, Serghei Rahmaninov, Charles de Gaulle.

Prevalența bolii în populația generală este de 1/10.000 (1/3.000-1/5.000).

Genetică

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1, localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită *fibrilina 1*, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv. În matrice, moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrile, acestea din urmă devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sanguine.

Manifestări clinice

1. Manifestări scheletice:

- Arahnodactilie: degete lungi „de păianjen”.
- Membre extrem de lungi, având o lungime mai mare decât înălțimea, cu degete lungi și subțiri.
- Articulațiile sunt laxe, permițând mișcări dincolo de limitele normale (hipermobilitate).
- Facies caracteristic, poate fi de asemenea lung și îngust.
- Deformări ale coloanei vertebrale (cifoză toracală sau lombară, scolioză, spondilolistezis).
- Pectus excavatum (stern înfundat, putând duce la tulburări de respirație).
- Pectus carinatum (stern împins spre exterior).

2. Manifestări cardiovasculare:

- dilatație aortică,
- prolaps de valvă mitrală,
- endocardită infecțioasă,
- anevrism de aortă.

3. Manifestări oculare:

- luxație de cristalîn,
- corneea aplatizată,
- lungime axială crescută a globului ocular,
- cataractă,
- glaucom.

Investigații paraclinice

Investigațiile imagistice pot fi utile pentru susținerea diagnosticului.

- Radiografiile standard evidențiază modificările scheletice.
- Examenul prin tomografie computerizată poate arăta protruzia acetabulară.
- Studiile de rezonanță magnetică sunt utile pentru ectazia durală și protruzia acetabulară,
- Prin ultrasonografie oculară se pot măsura axele globului ocular.
- Electrocardiograma este investigația de primă intenție pentru evidențierea anomaliilor cardiace, depistând inversarea undelor T (în prolapsul de valvă mitrală), anomalii de conducere, aritmii, deviere axială stângă (în caz de cardiomegalie).

✓ Criteriile de la Ghent de diagnostic al sindromului Marfan

Criterii **minore**:

- Pectus excavatum de severitate moderată.
- Scolioză mai mică de 20 grade.
- Lordoză toracică.
- Hipermobilitate articulară.
- Modificări faciale/dentare/la nivelul palatului.

✓ Istoricul familial și studiile moleculare – criterii majore

- Rudă de gradul I care îndeplinește criteriile de diagnostic pentru sindromul Marfan.
- Prezența unei mutații FBN 1, cunoscută drept cauză a sindromului Marfan.
- Alt membru al familiei cu afectare a două organe/sisteme din care cel puțin una este majoră.

✓ Afectare scheletică (minimum 2 criterii majore sau 1 major + 2 minore)

Criterii **majore**:

- Pectus excavatum, ce necesită corectare chirurgicală, sau pectus carinatum.

- Arahnodactilie (semnul Walker – al încheieturii mâinii, semnul Steinberg – al policelui).
- Reducerea raportului dintre partea superioară a corpului și cea inferioară sau creșterea raportului dintre amplitudinea brațelor/talie.
- Scolioză mai mare de 20 grade.
- Deplasarea medială a maleolelor interne și pes planus.
- Protruzie acetabulară (indiferent de gradul de severitate).
- Extensie redusă a coatelor (<170 grade).

✓ ***Manifestări oculare (minim 1 criteriu major sau 2 criterii minore)***

- Singurul criteriu major este ectopia lentis (subluxație de cristalin).
- Criteriile minore includ: corneea aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă sau glaucom (la pacienții sub 50 de ani), iris hipoplazic, dezlipire de retină etc.

✓ ***Manifestări cardiovasculare (minim un criteriu major)***

Criterii majore:

- Dilatarea aortei ascendente, implicând și sinusurile Valsalva.
- Disecție a aortei ascendente.

Criterii minore:

- Prolaps de valvă mitrală.
- Dilatarea trunchiului arterei pulmonare în absența altor cauze.
- Calcificarea inelului mitral (pacienți <40 de ani).
- Dilatarea aortei ascendente.

✓ ***Manifestări pulmonare (doar criterii minore):***

- Pneumotorax spontan.
- Vezicule apicale pe radiografia toracică.

✓ ***Manifestări cutanate (doar criterii minore):***

- Striuri atrofice în absența reducerii ponderale marcate, a sarcinii (striurile apar, de regulă, la nivelul umerilor sau al coapselor).
- Hernie recurentă.

✓ **Manifestări durale (doar criteriul major):**

- Ectazie durală, confirmată prin TC/RMN. Ectazia durală are o frecvență de 65-92% la pacienții cu sindrom Marfan; apare de obicei la nivel lombosacrat.

Diagnosticul diferențial

O serie de alte afecțiuni autozomal-dominante, asociate cu mutații în gena FBN1, au fenotip similar sindromului Marfan și trebuie considerate în diagnosticul diferențial:

- sindromul de prolaps de valvă mitrală (cu sau fără modificări scheletice);
- fenotipul MASS: miopie, prolaps de valvă mitrală, dilatare aortică moderată și nonprogresivă, modificări scheletice nespecifice; modificări scheletice tipice sindromului Marfan, dar izolate;
- ectopia de cristalin familială;
- sindromul Shprintzen-Goldberg: modificări scheletice și cardiace tipice sindromului Marfan, asociate cu craniostenoză.

Tratament

Simptomatic. Pentru a reduce stresul asupra aparatului valvular aortic și mitral, se folosesc b-blocante și medicamente ce scad postsaracina (de ex., nitroprusiat). Mai nou, se studiază efectul blocantelor canalelor de calciu (de ex., verapamilul).

Chirurgical. Prognosticul pacienților cu sindrom Marfan s-a îmbunătățit semnificativ în ultimii ani datorită posibilităților de diagnostic timpuriu și aplicării unor tehnici chirurgicale și farmacologice moderne.

C. Neurofibromatoza Recklinghausen

Maladia Recklinghausen sau NF de tip I (NF1) este cea mai frecventă dintre facomatoze (boli neuroectodermale), cauzată de o anomalie a cromozomului 17, cu debutul manifestărilor clinice cel mai frecvent în adolescență.

NF de tip II (NF2) – neurofibromatoza centrală sau sindromul de neurinom acustic bilateral – este foarte rară și e provocată de mutații la nivelul cromozomului 22.

În 1882, F.D. von Recklinghausen a descris pentru prima dată caracteristicile acestei boli, denumind-o „neurofibromatoză”.

Genetică

Modul de transmitere. Neurofibromatoza de tip 1 este o boală autozomal-dominantă, care se poate transmite la fiecare din copii cu un risc de 50%, indiferent de sex. Circa 30-50% din pacienți prezintă manifestări neurologice. Variabilitatea fenotipică a NF1 poate face necunoscută prezența antecedentelor.

Gena NF1, identificată în 1990 la om, este localizată la nivelul regiunii pericentromerice a brațului lung al cromozomului 17: 17q11.2. Gena NF1 are lungimea de 350 kb de ADN genomic. Este formată din 60 de exoni separați prin introni cu lungimea ce variază de la 60 la 40.000 perechi de baze azotate.

Rolul biologic al neurofibrominei. Gena NF1 codifică neurofibromina, o proteină citoplasmatică ce controlează proliferarea celulară și acționează ca factor supresor tumoral. Ea înglobează alte 3 gene – EVI2A, EVI2B și OMGP (Oligodendrocyte Myelin GlycoProtein), care sunt localizate în intronul 27b și care sunt transcrise în sensul invers al genei NF1. O pseudogenă AK3 (Adenylate Kinase 3), situată în intronul 37, este orientată în același sens ca și NF1.

Rolul tumoral al genei NF1. Gena NF1 este o genă supresoare a tumorilor. Indivizii care posedă mutații la nivelul NF1 au predispunere la dezvoltarea tumorilor.

Frecvența. NF1 afectează 1,5 milioane de persoane (1:3.000), NF-2 – 1:50-100.000.

Vârsta și debutul. NF1 corespunde unei maladii în evoluție, unele semne clinice sunt prezente la naștere, iar altele apar progresiv odată cu vârsta.

Sexul. Bărbații și femeile sunt afectate în proporție egală.

Neurofibromatoza se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice, iar gravitatea bolii poate varia: de la câteva pete „cafea cu lapte”, neurofibroame mici, scolioză, retard mintal până la tumori cerebrale și neurofibroame gigantice.

Principalele manifestări clinice sunt:

1) Manifestările cutanate – *petele cafea cu lapte* – sunt repartizate pe suprafața corpului și orientează de timpuriu diagnosticul. Pentru a diagnostica boala Recklinghausen, se ține cont de următoarele: la adulți, dimensiunea petelor e mai mare de 1,5 cm, la copii – 0,5 cm. Numărul – mai mult de 6 pete. Sunt prezente în 99% cazuri și pot să aibă dimensiuni variabile: de la 1 mm la 50 cm. La biopsia acestor pete se evidențiază o densitate crescută a celulelor ce conțin pigmentul melanina. Numarul melanocitelor este normal.

2) Neurofibroamele sunt de patru tipuri: a) cutanate; b) subcutanate; c) nevromul plexiform; d) neurofibroame plexiforme difuze.

3) Manifestări neurologice: retard mintal de diferit grad, cefalee, prurit, dureri abdominale, simptome de focar, simptome de afectare a nervilor cranieni etc.

4) Manifestări oculare:

- *Uvee:* nodulii Sakurai-Lisch sunt un semn patognomonic al afecțiunii și corespunde melanocitelor grupate cu celulele gliale. Depistate în 95% cazuri.
- *Nevrom plexiform al pleoapei superioare:* această tumoră pe rebordul palpebral provoacă ptoză.
- *Gliomul nervului optic:* tumoră prezentă pe nervul optic, ce cauzează pierderea vederii la ochiul afectat.
- *Alte patologii:* îngroșarea nervului intracornean, unghiul iridocornean patologic, hemangiom retinian.

Criterii de diagnostic

- Minim șase pete cafea cu lapte de minim 5 mm diametru pentru pacienții cu vârsta sub 10 ani și minim 15 mm în diametru pentru cei mai mari de 10 ani.

- Două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform.

- Pete freckling în regiunea axilară și cea inghinală.
- Gliom optic.
- Doi sau mai mulți noduli Lisch (hamartoame iriene)

- Leziuni osoase distincte: displazie sfenoidă, pseudoartroză tibială.
- Rudă de grad I afectată de neurofibromatoză periferică.

Diagnosticul clinic pozitiv trebuie urmat de evaluări seriate: istoricul familial, urmărind atent trăsături de NF1; radiografiile de torace, craniu, coloană vertebrală; evaluare oftamologică; examinare neuropsihologică; RMN a orbitei și cerebrală, electroencefalogramă; audiogramă.

Tratament

Nu există un tratament specific pentru această patologie, ci doar pentru ameliorarea complicațiilor: distrucția neurofibroamelor cutanate cu laser-coagulare; înlăturarea pe cale chirurgicală a neurofibroamelor plexiforme dacă devin masive și jenante; corecția deformațiilor coloanei vertebrale; operarea glaucomului depistat. Tratamentul complicațiilor implică o decizie multidisciplinară, ținând cont de specificitatea patologiei.

D. Fibroza chistică

Fibroza chistică (FC) sau *mucoviscidoza* reprezintă o afecțiune monogenică, autozomal-recesivă cu evoluție cronică, progresivă, determinată de producerea unor secreții anormale, vâscoase ale glandelor cu secreție exocrină și caracterizată prin pneumopatie cronică obstructivă, diaree cronică, sindrom de malabsorbție și malnutriție.

Incidență

Frecvența FC variază în funcție de originea etnică a unei populații, astfel patologia apare la aproximativ 1 din 3.000 de nou-născuți vii în populația caucaziană din America de Nord și nordul Europei, la 1 din 17.000 nou-născuți vii americani de origine africană și la 1 din 90.000 de nou-născuți vii în populația asiatică, iar în Republica Moldova – la 1:2.000-2.500 de nou-născuți vii.

FC este cea mai frecventă boală monogenică a populației de origine caucaziană, cu evoluție cronică progresivă, potențial letal, traducându-se – din punct de vedere fiziopatologic – prin alterarea transportului clorurilor la nivelul glandelor mucoase și seroase.

Aspecte genetice

Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 7q31, codifică proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) și se transmite autozomal-recesiv. Sunt cunoscute peste 1.300 de mutații

ale acestei gene. Mutația DF508 este predominantă (67-75%), mai frecventă în nordul Europei. Consecința anomaliei genetice este blocarea sau funcționarea defectuoasă a canalelor de clor la nivel celular și implicit circulația defectuoasă a clorurii de sodiu și a apei. Ca rezultat, secrețiile de la nivelul majorității organelor și sistemelor vor fi cu un conținut sărac de apă, vâscoase, aderente la epiteliile canaliculelor excretorii, greu de eliminat spre exterior. Acumularea acestora determină în timp alterarea funcțiilor organelor și distrucția acestora (plămâni, pancreas, ficat, intestin, organe de reproducere). La nivelul tegumentului determină o secreție sudorală cu concentrație foarte crescută de sare.

Starea de homozigot a mutației F508del este responsabilă de formele cele mai severe de boală, heterozigoții F508del și alte mutații în 30% cazuri determină evoluții mai ușoare ale maladiei.

Manifestări clinice

Afecțiunea se manifestă multisistemic, cu interesarea organelor exocrine (aparatură respiratorie, aparatul digestiv și tractul reproductiv masculin), ceea ce face ca tabloul clinic al acestei afecțiuni să fie complex și polimorf. Semnele clinice majore sunt:

- suferință respiratorie cronică (pneumopatie cronică obstructivă),
- insuficiență pancreatică și intestinală – diaree cronică cu steatoree,
- falimentul creșterii,
- hiperconcentrație electrolitică a sudorii.

1. *Manifestări pulmonare*: tuse cronică, pneumopatii recidivante, hiperinflație timpurie și persistentă, atelectazie cu caracter trenace și recidivant la nou-născut, infecții respiratorii repetate și trenante (în special cu *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas*), polipoză nazală, sinuzite recidivante.

2. *Manifestări digestive*: ileus meconial, icter colestatic neonatal, diaree cronică cu steatoree, prolaps rectal recidivant, vărsături inexplicabile, sindrom dureros abdominal recurent (sindrom de obstrucție intestinală distală), pancreatită recurentă, ciroză și hipertensiune portală, apendice mucoid infiltrat, invaginație intestinală recurentă sau la o vârstă necaracteristică.

3. *Alte manifestări*: gust sărat al sudorii, cristale de sare pe tegumente, staționare ponderală sau creștere lentă, sindrom de pierdere de sare, șoc de căldură, diateză hemoragică, hipoprotrombinemie neonatală (deficiență de vit. K), edeme (hipoproteinemie), anemie hemolitică (deficiență de vit. E), fontanela bombată, icter prelungit, cecitate nocturnă (deficiența de vit. A), calcificări scrotale, azoospermie obstructivă, pubertate întârziată, hipocratism digital.

Mucoviscidoza, în decursul evoluției, poate duce la suferință cardiacă, diabet zaharat, afectarea funcției de reproducere.

Diagnostic

Diagnosticul mucoviscidozei presupune asocierea metodelor clasice (testul sudorii) cu teste genetice.

Testul sudorii se efectuează prin metoda ionoforezei pilocarpinice, evaluează concentrația de clor și sodiu în sudoare. Rămâne în continuare standardul „de aur” pentru diagnosticul mucoviscidozei.

Diagnosticul genetic. Identificarea ambelor alele patologice constituie confirmarea absolută a diagnosticului. Abordarea metodologiei de diagnostic genetic are mai multe aspecte, aplicabile în funcție de posibilitățile economico-financiare, respectiv diagnostic genetic postnatal și prenatal. Diagnosticul genetic *postnatal* este recomandat să se realizeze la toți bolnavii, dar absolut obligatoriu în următoarele circumstanțe: tablou clinic caracteristic, dar cu testul sudorii la limită sau normal, și tablou clinic necaracteristic, dar cu testul sudorii pozitiv. Diagnosticul genetic *prenatal* pentru mucoviscidoză nu este un test screening. Este obligatorie cunoașterea alelelor patologice ale ambilor genitori. De aceea, această modalitate de diagnostic se adresează familiilor care au sau au avut copii cu mucoviscidoză și doresc să mai procreze. Se efectuează din lichid amniotic obținut prin puncție în săptămâna 16-18 de sarcină.

Sfat genetic

Riscul de recurență pentru descendenții unui cuplu având un copil afectat sau pentru cel al părinților purtători (stabiliți prin studiu molecular) este de $\frac{1}{4}$. Probabilitatea de a fi heterozigot (purtător clinic sănătos al genei MV) este de $\frac{2}{3}$ pentru frații și surorile bolnavului. Identificarea mutației prezente la aceștia permite precizarea statutului lor și

este interesantă doar în cadrul unui proiect de căsătorie, când investigarea trebuie completată cu cea a partenerului. Screeningul heterozigoților reprezintă o modalitate optimă de scădere a morbidității și a mortalității prin mucoviscidoză.

Prognostic

Ameliorarea permanentă a managementului bolii a dus la o creștere progresivă a ratei de supraviețuire, ajungându-se la o medie actuală de supraviețuire de 32 de ani.

Tratament

Tratamentul *clasic* vizează: suferința aparatului respirator, insuficiența pancreatică, managementul nutrițional, suferința hepatobiliară, suferința gastrointestinală, diabetul zaharat asociat mucoviscidozei, afectarea osteoarticulară și vasculita, creșterea, pubertatea și fertilitatea, aspectele psihosociale, îngrijirile terminale.

Tratamentul *sindromului digestiv* depinde de manifestările clinice: ileus meconial – se impune efectuarea irigoclistmei sau tratamentului chirurgical; diaree cronică – tratament substitutiv enzimatic (fermenți pancreatici), dietă săracă în lipide, bogată în proteine, glucide, vitamine, minerale, suplimentare de sare în perioadele calde.

Tratamentul *sindromului respirator* cuprinde: antibioterapie generală, tratament antimicotic, terapie de inhalație – substanțe mucolitice (N-acetilcisteină), bronhodilatatoare, antibiotice; expectorante, aspirație bronșică și lavaj, kinetoterapie – percuție toracică, gimnastică respiratorie, cure declive; tratament chirurgical.

Tratamentul *sindroamelor secundare* include tonicardice, oxigenoterapie.

E. Fenilcetonuria

Fenilcetonuria (Phenylketonuria – PKU) reprezintă o afecțiune autozomal-recesivă, cauzată de mutația genei de pe cromozomul 12 (12q22-12q24.1) responsabilă de sinteza enzimei fenilalanin-hidroxilaza, esențială pentru hidroxilarea aminoacidului fenilalanina (Phe) în tirozină (Tyr).

Fenilcetonuria a fost descrisă de Feling în 1934. Forma ușoară a fenilcetonuriei sau hiperfenilalaninemiei benigne este legată de mutația altor gene, care de asemenea sunt implicate în metabolismul fenilalaninei.

Fenilcetonuria (PKU) este o eroare genetică a metabolismului aminoacizilor. Insuficiența enzimei duce la dereglarea procesului de hidroxilare a fenilalaninei în tirozină, ceea ce se soldează cu mărirea eliminării acidului fenil-piruvic cu urina, sau acumularea fenilalaninei în sânge, dereglarea formării tecii mielinice în jurul axonilor în sistemul nervos central.

Manifestări clinice

Copiii cu fenilcetonurie se nasc sănătoși, dar în primele săptămâni după naștere, în legătură cu pătrunderea fenilalaninei în organism cu laptele matern și cu lipsa totală sau parțială a fenilalanin-hidroxilazei, responsabile de metabolismul Phe, se dezvoltă manifestări clinice precum:

- hiperexcitabilitate;
- hipereflexie;
- mărirea tonusului muscular;
- tremor;
- convulsii epileptiforme;
- miros specific „de șoarece” a urinei;
- comportament anormal cu episoade de agitație, legănat repetat;
- retard mintal, microcefalie secundară;
- retard al creșterii și dezvoltării;
- hipopigmentația tegumentelor, părului, irisului.

Evoluția bolii este progredientă.

La heterozigoți se constată doar hiperfenilalanilemia determinată de o dietă bogată în fenilalanină. Observațiile clinice au dovedit existența indivizilor heterozigoți fără exprimarea clinică a fenilcetonuriei. Diversitatea clinică a maladiei dovedește modificările mutaționale ale moleculei fenilalaninei-4-hidroxilazei, dar instabilitatea moleculei și insuficiența producerii ei hepatice împiedică apariția mutațiilor la nivelul succesiunii aminoacizilor și a caracterelor fizico-chimice enzimatice.

Studiul aprofundat al fenilcetonuriei a dus la descoperirea genocopiilor formei clasice, care sunt determinate de mutații genice ale altor formațiuni ce participă la oxidarea fenilalaninei precum: dihidropteridin reductaza și dihidrofolat reductaza. Acești doi fermenți sunt necesari

pentru funcționarea normală a cofactorilor necesari BH2 și BH4. Insuficiența BH4 blochează oxidarea fenilalaninei. Prin urmare, se poate aștepta dezvoltarea formelor asemănătoare formei clasice de fenilcetonurie, acestea sunt forme grave, dietorezistente, sensibile numai la tratamentul cu cofactorul BH4.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice și pe rezultatele analizelor biochimice ale sângelui sau ale urinei. Testul de screening neonatal (testul Guthrie) poate depista la naștere copiii afectați de fenilcetonurie. La a 3–5-a zi de viață a nou-născutului, se înțepă călcâiul cu un ac steril și două picături de sânge se aplică pe o hârtie specială, care va fi testată în laborator pentru concentrația fenilalaninei. Rezultatul pozitiv este trimis părinților în două săptămâni de la naștere.

Diagnosticul timpuriu al fenilcetonuriei și tratamentul profilactic (dieta) stopează evoluția clinică a maladiei. Diagnosticarea prenatală prin test genetic molecular (identificarea mutației în gena PHA de pe cromozomul 12) este posibilă atunci când se cunoaște mutația la părinți. La 16 săptămâni de sarcină se efectuează amniocenteza (puncționarea sacului amniotic) cu extragerea de lichid amniotic care va fi folosit la izolarea ADN-ului fetal. ADN-ul fetal este analizat pentru mutații în genele PHA de pe cei doi cromozomi 12.

Sfat genetic

Fenilcetonuria este o boală monogenică autozomal-recesivă. Părinții unui copil afectat de fenilcetonurie au un risc de 25% de a mai avea alți copii afectați, indiferent de sexul acestora. O persoană cu fenilcetonurie, care este diagnosticată la naștere și urmează toată viața dieta specifică hipoproteică, poate avea o viață normală și se poate reproduce. Riscul acesteia de a avea copii afectați constituie 0% dacă partenerul de viață nu este purtătorul aceleiași mutații. Dacă partenerul este purtător, atunci cuplul are un risc de 50% de a avea copii afectați.

Femeile cu PKU care doresc să aibă copii trebuie să urmeze o dietă hipoproteică preconcepțional și prenatal și să păstreze un nivel al fenilalaninei între 2 și 6 mg/dl. Nivelul crescut de fenilalanină la mame

în timpul sarcinii poate duce la nașterea unor copii cu microcefalie, greutate mică sau anomalii cardiace congenitale.

Evoluție și prognostic

Dacă este diagnosticată în prima lună de viață și se începe terapia nutrițională adecvată, PKU are o evoluție pozitivă și un prognostic bun, pacienții având o dezvoltare neuropsihică și motorie normală. Absența diagnosticului timpuriu și a terapiei nutriționale se asociază cu un prognostic prost, definit de retardul mintal sever, profund, ireversibil. Diagnosticul după primele șase luni de viață, urmat de instituirea rapidă a terapiei, poate reduce din progresarea leziunilor cerebrale, cu o recuperare parțială a deficitului neurologic și mintal.

Tratament

În cazul confirmării diagnosticului de fenilcetonurie, copilului i se stabilește o dietă cu conținut redus de fenilalanină, baza căreia este hidrolizatul cazeinei laptelui. Vitaminele și sărurile minerale se introduc sub formă de preparate farmacologice. Cu timpul, dieta se lărgeste. Tratamentul cu dietă decurge sub controlul biochimic regulat al concentrației fenilalaninei în sânge: până la vârsta de 1 lună – de două ori pe săptămână; până la vârsta de 6 luni – o dată pe săptămână; de la 6 luni la 1 an – de două ori pe lună; după 1 an – o dată pe lună.

Deși orice lezare a creierului sau a sistemului nervos este ireversibilă, șansele de a dezvolta aceste probleme sunt mai mici dacă tratamentul pentru fenilcetonurie începe până la vârsta de 3 săptămâni. Un regim alimentar cu puține proteine trebuie urmat consecvent, toată viața. Pe măsură ce copilul crește, dieta este individualizată și ajustată în funcție de nevoile specifice. Nivelul crescut de fenilalanină la adolescenți și adulți afectează în mod negativ IQ-ul (coeficientul de inteligență) și funcțiile cognitive.

F. Boala Wilson

Boala Wilson (BW) reprezintă o afecțiune ereditară, progresivă, cu prognostic grav, determinată de tulburări ale metabolismului cuprului, în sensul diminuării excreției hepatice de cupru, provocată de deficitul de ceruloplasmină, și are ca rezultat acumularea toxică a metalului în ficat, creier, cornee, piele, ligamente și rinichi.

Epidemiologie

Patologia are o prevalență relativ constantă în populația generală de 1:30.000. În unele zone ale lumii, prevalența poate fi de 1:5.000.

Etiopatogeneză

Boala are transmitere autozomal-recesivă. Gena ATP7B, situată pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21), codifică o proteină transportoare a cuprului, care funcționează ca o pompă, folosind ca sursă de energie ATP. S-au descoperit circa 80 de mutații la nivelul acestei gene. Mutațiile masive care produc o distrucție completă a genei determină forme severe de boală, cu apariția timpurie a simptomatologiei – la vârsta de 2-3 ani.

La bolnavii din cadrul aceleiași familii există aceleași mutații. Boala apare în cazul homozigoților (circa 1% din populație), heterozigoții putând prezenta valori scăzute ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala și nu necesită tratament. Legătura apropiată dintre locusul genei specifice bolii Wilson și alți indicatori cunoscuți pe acest cromozom 13 face posibilă identificarea stării de purtător, permițând diagnosticul prenatal și, în funcție de complexitatea mutațiilor descoperite, putându-se stabili momentul optim pentru inițierea tratamentului și, eventual, pentru terapia genică.

Defectul metabolic în boala Wilson constă în imposibilitatea menținerii unui echilibru apropiat de zero al cuprului în organism. Excesul de cupru, care în cantități mici este esențial pentru viață, se acumulează din cauza lizozomilor hepatici, care blochează mecanismul de excreție a cuprului în bilă, clivat catabolic de ceruloplasmină. Aceasta poate cauza deficiența ceruloplasminei, iar in vitro se constată că excesul de cupru inhibă formarea ceruloplasminei din apoceruloplasmină și cupru.

Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru la nivelul SNC, provocând necroza neuronilor. În rinichi, depunerile de cupru produc puține modificări structurale și nu alterează, în general, funcția renală.

Nou-născuții au niveluri scăzute de ceruloplasmină în plasmă și concentrații hepatice crescute de cupru. Fiziologic, în timpul primului an de viață, aceste valori tind să se normalizeze, în timp ce la bolnavii cu BW concentrația de cupru hepatic rămâne ridicată. Manifestările clinice

ale excesului de cupru sunt totuși rare înaintea vârstei de 5-6 ani, iar circa jumătate din pacienți rămân asimptomatici până la adolescență.

Tablou clinic

Manifestările de debut al bolii pot fi hepatice (mai frecvente în copilărie), neurologice (debut mai frecvent după 20 ani) și mai rar ambele.

- *Manifestări hepatice:* hepatomegalie însoțită sau nu de splenomegalie, hepatită acută, hepatită fulminantă, hepatita cronică agresivă sau ciroză, HTP, ascită, edeme, sângerări din varicele esofagiene, anemie hemolitică.
- *Manifestări extrahepatice.* Tulburările neurologice și psihiatrice sunt primele care apar în debutul tardiv al bolii (după adolescență) și sunt întotdeauna acompaniate de inelele Kayser-Fleischer (IKF), rareori cataractă. Absența IKF (la examenul cu lampa cu fantă) la un pacient cu manifestări neurologice sau psihiatrice exclude diagnosticul de BW.

Diagnostic

Apariția BW poate fi evocată în prezența manifestărilor neurologice menționate anterior, cu evoluție progresivă, asociate sau nu cu hepatita acută sau cronică agresivă, creșteri persistente și inexplicabile ale AST, cu anemie hemolitică, cu ciroză „criptogenică” sau la orice pacient care are antecedente familiale de BW.

Diagnosticul este confirmat de o scădere a concentrației serice de ceruloplasmină sub 20 mg/dl și inele Kayser-Fleischer, sau o concentrație serică de ceruloplasmină sub 20 mg/dl și o concentrație de cupru (la biopsia hepatică) peste de 250 mg/gram de greutate uscată.

Majoritatea pacienților simptomatici au o creștere a excreției urinare de cupru (mai mare de 100 mg/zi) și prezintă anomalii specifice la biopsia ficatului.

La circa 5% din pacienți poate exista o concentrație serică de ceruloplasmină peste 20 mg/dl, asociată cu nivelul crescut al cuprului hepatic în alte boli hepatice, în special în ciroza biliară primitivă. În aceste cazuri, se poate face un test de diagnostic, administrându-se oral 1 g de D-penicilamină la pacienții cu BW, excreția de cupru fiind de 1.200–2.000 mg/zi.

Tratament

Tratamentul constă în îndepărtarea și detoxifierea depozitelor de cupru și trebuie instituit odată cu diagnosticarea pacientului, chiar dacă acesta este asimptomatic. Importantă pentru acești bolnavi este dieta, care trebuie menținută pe tot parcursul vieții și care limitează aportul de cupru la sub 1 mg/zi. Alimentele care trebuie excluse sunt nucile, ciocolata, este necesară demineralizarea apei.

Tratamentul medicamentos (penicilamină, trientină) constă în principal din chelatori de cupru, care leagă cuprul și cresc excreția acestuia.

Evoluție și prognostic

Pacienții cu BW netratată decedează din cauza complicațiilor hepatice, neurologice, renale și hematologice.

La bolnavii tratați, evoluția depinde de manifestările clinice de la debutul bolii, de momentul inițierii terapiei și mai ales de complianța bolnavului la tratament. În general, evoluția este satisfăcătoare la bolnavii depistați la timp și la care s-a inițiat devreme tratament dietetic și cu penicilamină. Pentru bolnavii asimptomatici, dar la care se confirmă diagnosticul, obligatoriu se inițiază tratamentul profilactic, confirmându-se prin trialuri clinice faptul că terapia continuă cu D-penicilamină poate preveni pe durata întregii vieți apariția manifestărilor bolii. La membrii familiilor pacienților cu vârsta de peste trei ani, se practică obligatoriu examenul fizic, oftalmologic și monitorizarea funcției hepatice, precum și dozarea ceruloplasminei serice, iar dacă e posibil – și analiza genetică pentru determinarea homozigoților care vor dezvolta boala, în vederea inițierii cât mai timpurii a tratamentului.

G. Sindromul Ehlers-Danlos

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă o grupă eterogenă de boli ereditare ale țesutului conjunctiv, cauzate de mutații ale genelor care specifică diferite tipuri de collagen (I, III, V etc.), caracterizat prin hiperextensibilitate a pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară.

Sindromul a fost denumit în cinstea lui Edward Ehlers, dermatolog danez (1901), și a lui Henri-Alexandre Danlos, medic francez specializat în patologiiile dermatologice (1908). Acești medici au descris fenotipul grupe de patologii.

Modul de transmitere

Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă și X-linkată. Incidența patologiei constituie 1: 5.000 și 1:50.000.

SED se caracterizează prin: eterogenitate genetică de locus (crs 1, 2, 5, 7, 9, 17, X), eterogenitate alelică (substituții, deleții, inversii etc.), penetranță incompletă, expresivitate variabilă.

Clasificare

Clasificarea Villefranche a sindromului Ehlers-Danlos (a. 1997) diferențiază următoarele tipuri:

- 1) clasic, tipurile I și II (AD) – COL5A1, COL5A2; 9q34.2-34.3, 2q31;
- 2) hipermobil, tip III – COL3A1;
- 3) vascular, tip IV (AR) – COL3A1, 2q31;
- 4) cifoscoliotic, tip VI (AR) – PLOD1, 1p36.3-36.2;
- 5) artrocalasis, tip VII A/B (AD) – COL1A1, COL1A2, 17q31-22.5, 7q22.1;
- 6) dermatosparaxis, tip VII C (AR) – ADAMT2, 5q23-24.

Formele clasice (tipurile I și II) sunt forme transmise autozomal-dominant, determinate de mutații ale collagenului de tip V (genele COL5A1 și COL5A2) sau, mai rar, ale collagenului de tip I (COL1A1 – numai în tipul I).

Tipul hipermobil (III) este determinat de mutații ale collagenului tip III (COL3A1). Aceeași genă este implicată și în producerea *formei vasculare (IV)* de boală, însă mutațiile implicate sunt diferite, iar unele mutații produc fenotipuri mai severe decât altele.

Tipul V este caracterizat prin transmitere X-linkată, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

Tipul VI (cifoscoliotic) asociază transmiterea autozomal-recesivă și este consecința mutației genei pentru lizil-hidroxilază (gena PLOD), implicată în modificarea posttranslațională a collagenului de tipurile I și III.

Tipurile VIIA și VIIB (artrocalasis) sunt transmise autozomal-dominant și sunt determinate de mutații ale genelor ce codifică collagenul de tip I (COL1A1 și COL1A2).

Tipul VIIC (dermatosparaxis) este transmis autozomal-recesiv și e determinat de mutațiile unei procologen proteinaze (gena ADAMTS2).

Tipul VIII (cu periodontită A) este transmis autozomal-dominant, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

Etiopatogeneză

SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor ce controlează sinteza și metabolismul colagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, indivizii cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv, cu modificarea unor calități precum rezistența, elasticitatea, proprietatea de regenerare.

Trăsături clinice comune pentru toate formele SED:

1. *Manifestări cutanate*: cutix laxa (hiperextensibilitate a pielii), textură moale și catifelată, escare atrofice, echimoze, hemoragii frecvente, cicatrizarea complicată și îndelungată a plăgilor.

2. *Manifestări osteoarticulare*: hiperlaxitate articulară, luxații și subluxații chiar până la dislocații ale șoldului, entorse, artrocaloze, cifoscolioză, hipotonie musculară, picior plat etc.

3. *Manifestări oculare*: chertoconus, sclere albastre, subluxație de cristalin, dezlipirea retinei.

Complicații

Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragilitate tisulară crescută: fragilitate a vaselor, rupturi vasculare sau anevrism disecant de aortă; perforații intestinale, rupturi uterine, 25% din pacienți suferă de o complicație gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 80% – până la 40 de ani. Riscul de deces în jurul vârstei de 48 de ani constituie circa 50%.

Tratament

Se recomandă consumarea vitaminei C, stabilirea unui program special de exerciții pentru întărirea mușchilor și articulațiilor, evitarea efortului fizic exagerat (pentru prevenirea luxațiilor, rupturilor la nivelul vaselor și organelor cavitare), evitarea intervențiilor chirurgicale, în cazul intervențiilor – aplicarea suturilor fine.

H. Sindromul X-fragil (sinonime: sindromul Martin-Bell, deficiența mintală X-linkată recesivă)

Sindromul X-fragil reprezintă o afecțiune ereditară monogenică, transmisă, cel mai frecvent, X-linkat recesiv, însoțită de diferit grad de retard intelectual și tulburări de comportament.

Deficiența mintală cu manifestări clinice nespecifice sau sindromul X-fragil a fost descris pentru prima dată de J. Martin și J. Bell în anul 1943. Asocierea dintre sistemul fragil de pe crs X-FRAXA și handicapul mintal a fost făcută H. Lubs în anul 1969. Ca rezultat al unor cercetări citogenetice ale unei familii cu deficiență mintală diagnosticată la mai multe generații, H. Lubs a constatat în culturile de celule a 4 bărbați afectați, pe brațul lung al cromozomului X în poziția Xq 27.3 [fra (X)(q27.3)], o genă mutantă, răspunzătoare de producerea anomaliilor fenotipice care definesc sindromul X-fragil.

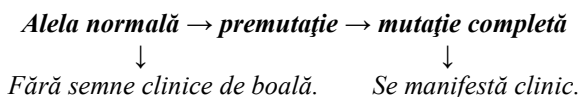
Rata prevalenței sindromului X-fragil a fost apreciată prin screening citogenetic și analiză moleculară 0,4-0,8% pentru bărbați și 0,2-0,6% pentru femei.

Incidență: 1:3.000 de nou-născuți de sex masculin și 1:7.000 de sex feminin. Este cea mai frecventă cauză a deficienței mintale ereditare. În ansamblul cauzelor întârzierii mintale, sindromul X-fragil ocupă locul doi după sindromul Down.

Tipul de transmitere: X-linkat recesiv.

Genetică

Mutația genei FMR 1, localizată pe cromozomul Xq27.3, se caracterizează prin amplificarea unei secvențe trinucleotidice CGG, existentă în regiunea netranslată a genei. În mod normal, există mai puțin de 60 de repetiții CGG. În cursul ovogenezei, printr-o aliniere eronată a secvențelor CGG, poate avea loc creșterea numărului de repetiții la mai mult de 200 de secvențe, cu apariția bolii la descendenți.



Schema 3. Corelația mutațiilor genetice cu manifestările clinice în cazul sindromului X-fragil

Riscul de recurență depinde de sexul părintelui transmițător și de dimensiunile alelei premutaționale. Crește penetranța în succesiunea generațiilor. Un factor important în determinarea magnitudinii riscului de apariție a sindromului X-fragil este sexul copilului. Copiii cu mutații complete sunt mai frecvent băieții.

Patogenie

- În cazul penetranței unei amplificări trinucleotidice de 60-200, persoana are o premutație, existând un risc crescut de a avea descendenți anormali.

- Prezența a mai mult de 200 de repetiții trinucleotidice determină hipermetilarea citozinei la nivelul regiunii-promotor a genei, ceea ce duce la pierderea funcției genei.

- Hipermetilarea citozinei modifică replicarea regiunii respective și condensarea cromatinei, ceea ce este corelat cu apariția situsului fragil caracteristic, evidențiat prin cultivarea limfocitelor în mediu sărac în acid folic sau prin introducerea metotrexatului în mediul de cultură.

- Este prezent fenomenul de anticipație, corelat cu creșterea numărului de repetiții CGG în cursul ovogenezei.

Investigarea prin metodele Southern blot și PCR a unor loturi de subiecți normali a permis estimarea frecvenței în populație a premutațiilor la locusul FRAXA. Pierderea stabilității alelei 1:510 crsX, adică 1 bărbat:510 și 1 femeie:255 sunt grevați de riscul de a avea descendenți purtători ai mutației complete, deci afectați de sindromul X-fragil.

Diagnostic clinic

Spectrul și intensitatea manifestărilor clinice ale sindromului X-fragil diferă în funcție de sex. La femeile heterozigote, simptomatologia bolii este mai săracă și mai atenuată decât la bărbații hemizigoți. Ele au doi cromozomi X, unul fiind inactivat prin lyonizare, care are un caracter aleatoriu, deci 50% din celulele cromozomului X activ transcripțional este cel purtător al alelei normale. Acesta compensează parțial deficitul rezultat în urma mutației. Bărbații au un singur cromozom X, de aceea deficitul rămâne necompensat. Starea somatică a copiilor se caracterizează prin diferite dismorfisme slab exprimate. O particularitate semnificativă a stării psihice a subiecților cu sindr. X-fragil este corelația și

simbioza dintre nedezvoltarea intelectuală, pe de o parte, și gradul de maturizare și diferențiere a sferei emoțional-volitive, pe de altă parte. La copil, afecțiunea este sugerată de întârzierea apariției limbajului, hiperactivitate cu deficit de atenție sau comportament de tip autist.

Trăsăturile clinice caracteristice sunt:

1) Manifestări craniofaciale: dismorfism facial, cap mare cu frunte înaltă și lată, urechi mari și clăpăuge, ovalul feței alungit și mandibula mare, proeminentă. Nasul, de regulă, are o bază lată și vârful în formă de gheară. Deseori, irisul este de culoare deschisă.

2) Măinile și picioarele sunt mari, falangele distale ale degetelor sunt late.

3) Modificările din partea țesutului conjunctiv, întâlnite la 49% din copii, se manifestă prin: piele hiperplastică și cu vergeturi, ligamente și articulații hipermobile. Dintre malformațiile congenitale de cord, mai frecvent se întâlnește prolapsul de valvă mitrală (28% cazuri).

4) Simptomatologia neurologică este nespecifică și cel mai des este similară celei întâlnite la majoritatea copiilor cu retard mintal: hipotonie musculară slab exprimată (47% cazuri), tulburări de coordonare (34% cazuri), reflexe osteotendinoase ușor majorate (22% cazuri), mai rar se constată hiperchinezii extrapiramidale (15% cazuri), manifestate prin grimase stereotipe: încruntarea frunții, a sprâncenelor, atetoză etc. Sindromul convulsiv se întâlnește în 8–10% din cazuri.

5) Retardul mintal moderat este prezent la băieții afectați în 35% cazuri. Cel mai des, subiecții cu sindromul X-fragil prezintă o deficiență mintală ușoară sau moderată, mult mai rar – un intelect liminar (de graniță) și retard mintal sever. Imaturitatea psihică în 85% cazuri este însoțită de sindromul de hiperactivitate motorie și de un grad accentuat de labilitate afectivă – 94% cazuri. De asemenea, 86% din copiii cu sindr. X-fragil au manifestări precum: izolare, timiditate, frică, indiferență, negativism față de anturaj.

6) Tulburările de limbaj sunt întâlnite practic la toți copiii (99% cazuri) cu sindr. La 38% din copiii de vârstă fragedă, X-fragil se caracterizează printr-un ritm majorat, însoțit de numeroase perseverații, care apar sub aspectul unor fraze sau al unor cuvinte ce se repetă.

Diagnostic paraclinic: evidențierea prin PCR a numărului de repetiții CAG la descendenții unui individ afectat; evidențierea situsului X-fragil prin tehnici citogenetice clasice.

Prognostic: retard mental moderat.

Tratamentul este simptomatic, neurologic, psihocorecție individualizată.

I. Osteogeneza imperfectă

Osteogeneza imperfectă (OI) reunește o grupă de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procologenului tip I) și care se manifestă prin: fragilitate a oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii.

Osteogeneza imperfectă sau *boala oaselor fragile* este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvența bolii este de 1:10.000–1:20.000.

Modul de transmitere: autozomal dominant (85-90% cazuri), autozomal-recesiv.

Genetică

OI este determinată de *mutații în genele COL1A1, COL1A2*, responsabile de sinteza procologenului de tip I. Moleculele de procologen de tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa1(I), codificate de gena COL1A1 de pe cromozomul 17, și un lanț alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7. Alte mutații: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Eterogenitatea clinică este explicată – cel puțin parțial – prin eterogenitatea alelică și de locus: fenotipul variază în funcție de tipul de lanț al procologenului I, care este afectat, și de localizarea mutației la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutații diferite ce afectează genele pentru colagenul I.

Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice: de la deces intrauterin al fătului până la simptome minime. Se constată:

1. *Manifestări scheletice:* susceptibilitate crescută la fracturi: fragilitate osoasă excesivă cu fracturi nontraumatice; deformări osoase:

cifoscolioză, torace „în butoi”, coxa valga, macrocefalie, fața „triunghiulară”, platispondilie; nanism disproporțional.

2. *Manifestări extrascheletice*: sclere albastre, dentinogeneză imperfectă, hipoacuzie progresivă, laxitate ligamentară, slăbiciune musculară, insuficiență cardiopulmonară, nefrolitiază.

Clasificare

Clasificarea Sillence (1979, 2002, 2007) descrie opt tipuri de OI. Pentru toate aceste tipuri sunt caracteristice osteopenia și tendința spre o deformare progresivă a oaselor.

- Tipurile 1 și 5 sunt cauzate de mutații cu mod de transmitere AD.
- Tipul 1 (maladia Lobstein) este cea mai ușoară formă a bolii și este, de asemenea, și cea mai frecvent întâlnită. Se caracterizează prin asocierea fragilității osoase cu sclere albastre și eventual surditate presenilă; deformările scheletice lipsesc.
- Tipul 2 este forma letală, poate duce la deces în primul an de viață sau chiar în perioada intrauterină. Frecvent, decesul survine în perioada neonatală, iar manifestările clinice se asociază cu fracturi osoase, deformări scheletice grave și sclere de culoare albastru închis.
- Tipul 3 reprezintă forma gravă. Cei afectați au o speranță scurtă de viață, necesitând deplasarea în scaunul cu roțile. Deseori se constată fracturi prezente la naștere, cu deformări osoase progresive, hipostatură, sclere albastre, tulburări ale dentiției și surditate.
- Tipul 4 este de gravitate medie. Bolnavii au o speranță de viață relativ satisfăcătoare. Sclerele au aspect normal, deformările osoase sunt ușoare sau moderate, dar persistă susceptibilitatea la fracturi, surditate și anomalii ale dentiției.
- Tipurile 6-8 reprezintă rezultatul mutațiilor AR și sunt de gravitate medie-severă.

Diagnostic și sfat genetic

Deși manifestările fenotipice sunt caracteristice în osteogeneza imperfectă, totuși aceasta poate fi uneori dificil de diagnosticat. Formele grave pot fi diagnosticate prenatal prin examen ecografic sau imediat

postnatal datorită fracturilor frecvente. Formele moderate sunt adesea diagnosticate târziu, prin acumularea unui număr mare de fracturi cu deformări evidente ale oaselor și retard statural. Examinările radiografice ale oaselor lungi evidențiază fracturi, calusuri vicioase postfractură și osteoporoză.

Consultul medico-genetic, testarea genetică (diagnosticarea molecular-genetică), asocierea care există între mutații și tipul de transmitere (dominant sau recesiv) facilitează o apreciere mai corectă a riscului de recurență a bolii și stabilirea diagnosticului clinic definitiv.

Tratamentul bolii este rezervat și constă, în mare măsură, în corecția chirurgicală a efectelor fracturilor osoase. În prezent se asociază cu succes biofosfonații – o clasă de compuși ce reduc resorbția osoasă, crescând densitatea și conținutul mineral al oaselor la pacienții cu forme severe de boală.

J. Miodistrofia Duchenne/Becker

Miodistrofia Duchenne/Becker (MDB) este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-linkat recesiv, cauzată de mutația genei răspunzătoare de sinteza proteinei distrofina. Distrofina se conține în cantități mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei duc la degenerarea componentelor citoplasmice, la mărirea fluxului de R^+ în interiorul celulei, ceea ce provoacă moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne/Becker se împarte în două forme clinice: miodistrofia Duchenne și miodistrofia Becker.

Miodistrofia Duchenne sau *distrofia musculară Duchenne (DMD)* este cea mai frecventă și gravă formă de distrofie musculară. Incidența este de 1:3.500 nou-născuți de sex masculin. Femeile sunt purtătoare, dar pot prezenta simptome minime în cazuri rare. În 1986, Kunkel a identificat gena DMD ca fiind localizată la nivelul benzii Xp21 și a confirmat astfel modul X-linkat recesiv al bolii.

Genetică

Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) și Becker (DMB) codifică o proteină – distrofina. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe brațul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate,

are 2–10⁶ nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16.000 baze nucleotide. În legătură cu particularitatea dată, în această genă au loc des mutații.

Proteina **distrofina** este constituită din:

I parte este asemenea α -acetinei (240a–a). Reprezintă o proteină citoscheletică legată cu alte proteine membranale și este importantă pentru menținerea stabilității distrofinei; deleția ei duce la o formă gravă de MDB.

A II-a parte este ca un pilon, ca o verigă de legătură între I și a III-a parte. Deleția părții centrale se manifestă asimptomatic, a porțiunii pericentrice – forma clasică a MDB.

A III-a parte e bogată în cisteină; deleția ei => MDD.

A IV-a parte – C terminală – are o structură unică. Porțiunea proximală este importantă pentru funcționarea distrofinei, deleția ei duce la MDD. La modificarea porțiunii caudale apare forma neprogresivă MDB.

Distrofina este legată de un ansamblu de glicoproteine: DAG (distrofina asociată glicoproteinelor), care constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura acestei legături și provoacă o fragilitate a membranei celulare, astfel putându-se explica eliberarea enzimelor musculare (CPK), al căror procent măsurat în plasmă este crescut.

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu este produsă. În distrofia musculară Becker, distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu-și îndeplinește decât parțial funcția.

Manifestări clinice

Primele semne clinice apar până la vârsta de 2 ani: copiii încep să meargă mai târziu, nu pot fugi și sări. Iar semnele clinice mai evidente apar la 2–3 ani sub formă de dereglări ale mersului („mers de rață”) și pseudohipertrofie a mușchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofie a mușchilor are un caracter ascendent: mușchii coapsei → mușchii centurii pelviene → mușchii centurii scapulare → mușchii brațului. Pseudohipertrofia poate afecta și mușchii feții, deltoizi, abdominali și ai limbii.

Se poate asocia hiperlordoza și „scapula aripată” („scapulae alatae”). Procesul atrofic poate afecta miocardul (miocardiopatii), cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute, explicând cauza letalității înalte. Apar dereglări motorice gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intelectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare a mușchilor și înapoierea mintală. În ultimul stadiu al atrofiei musculare se afectează mușchii mimici, ai laringelui și cei respiratori.

Prognosticul de viață este rezervat. Bolnavii, de regulă, mor la 20–30 de ani.

Miodistrofia Becker este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența constituie 1:20.000 de băieți nou-născuți.

Miopatia Becker poate fi depistată prin semnele sale caracteristice: crampe musculare după efort sau o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar nu mai devreme de vârsta de 10–15 ani și decurge cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatiile. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită într-o măsură mai mică decât în MDD.

Forma ușoară a MDB se datorește faptului că are loc dereglarea sintezei distrofinei într-o măsură mai mică, aici are loc sinteza unei cantități micșorate de distrofină sau sinteza unei distrofine anormale.

Diagnostic

- Biochimic se depistează un nivel ridicat (de 10–100 ori) al creatininfosfokinazei în serul sangvin.

- Diagnosticul *prenatal*: reacția de polimerizare în lanț, metoda indirectă.

- Diagnosticul *postnatal*: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (e mai puțin informativă), creatininfosfokinaza în serul sanguin (CFC), electromiografia (EMG), biopsia musculară cu studiul distrofinei.

K. Hemofilia A și hemofilia B

Hemofilia (H) este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-linkat recesiv, caracterizată prin dereglarea procesului de coagulare

datorită lipsei sau prezenței în cantități insuficiente a factorilor VIII și IX ai coagulării, ce determină apariția hemoragiilor și prelungirea timpului de coagulare.

Hemofiliile A și B se manifestă preponderent la băieți, datorită mutației genetice localizate pe brațul lung de pe cromozomul X în regiunea Xq28 și, corespunzător, Xq27.1-2. Mamele fiind purtătoare, contribuie întotdeauna cu un cromozom X la moștenirea genetică a copiilor lor.

Incidența hemofiliei A constituie 1: 2.500 de nou-născuți de sex masculin, iar hemofilia B se întâlnește de 10 ori mai rar decât hemofilia A.

Sunt descrise **3 tipuri de hemofilie:**

- 1) *hemofilia A* sau *clasică*, determinată de deficiența FVIII, care constituie circa 80% din persoanele cu hemofilie,
- 2) *hemofilia B* sau *boala Christmas* – deficiența FIX, constituind până la 20% din persoanele cu H;
- 3) *hemofilia C* – foarte rară, deficiența de FXI. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Este implicat cromozomul 4.

Hemofiliile A și B au multiple asemănări clinice și, în general, sunt descrise împreună.

Manifestările clinice

1. *Sângerare* sau *hemoragie*. În perioada imediat după naștere, sângerarea nu este atât de comună, însă odată cu apariția dinților pot apărea sângerări bucale la erupția dentară. Uneori se constată sângerare prelungită după tăierea cordonului ombilical.

- Sângerare intraarticulară sau intramusculară, care cauzează dureri și edeme.
- Sângerare anormală după o accidentare sau o intervenție chirurgicală.
- Echimoze ușor apărute, epistaxis frecvent.
- Hematurie.
- Sângerare după o intervenție stomatologică.
- Sângerări spontane.
- Sângerări cerebrale.

2. *Simptome ale hemartrozei*: căldură locală și prurit în articulații la debutul hemartrozei; edemul și inflamația articulației; ezitarea mișcării brațului sau a piciorului în articulația afectată.

3. *Simptome ale hemoragiei intramusculare*: echimoză, edem, rigiditate musculară, sensibilitate, dureri musculare, uneori parestezii, paloarea extremităților.

Diagnosticul este sugestiv în cazul semnelor și simptomelor caracteristice, în contextul unui istoric familial pozitiv.

Testele de screening informative sunt: hemoleucograma cu numărarea trombocitelor, timpul de sângerare, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activată (APTT-ul). Valorile lor pot fi indicatori ai afecțiunii, sugerând necesitatea unor teste mai amănunțite pentru identificarea tipului afecțiunii sau pentru realizarea diagnosticului diferențial.

Diagnosticul prenatal. În cazul familiilor din grupul de risc, consultul medico-genetic prenatal este foarte important. În timpul sarcinii se pot efectua o serie de teste (amniocenteza cu cercetare molecular-genetică), prin care se analizează ADN-ul copilului și dacă acesta prezintă sau nu prezintă gena afecțiunii. În unele cazuri se poate recurge doar la aprecierea sexului copilului, iar în cazuri mai complicate, se poate lua decizia de a întrerupe sarcina.

Sfat genetic

Riscul apariției hemofiliei la un copil depinde de materialul genetic al părinților. Aproape toți pacienții afectați sunt de sex masculin. Un bărbat afectat nu transmite niciodată boala copiilor săi de sex masculin. Toți copiii de sex feminin ai unui tată cu hemofilie vor fi purtători, în cazul în care mama nu este purtătoare sau nu manifestă hemofilia. Dacă mama este purtătoare, afecțiunea va fi transmisă în 50% de cazuri fiilor ei. Nicio fiică a unei mame purtătoare (cu tatăl neafectat) nu va manifesta afecțiunea, dar probabilitatea de a fi purtătoare este de 50%.

Tratament

Hemofilia este o afecțiune complexă în termeni de diagnostic și tratament. Tratamentul hemofiliei se stabilește în funcție de severitatea bolii. Acesta vizează prevenirea și tratamentul sângerării, îngrijirea pe

termen lung a leziunilor articulare/musculare și prevenirea sechelelor, tratamentul complicațiilor secundare.

Tratamentul de bază în hemofilie este terapia cu factori VIII și IX înlocuitori – concentrate de FVIII și FIX. Aceștia pot fi derivați din plasmă sau realizați pe baza tehnologiei recombinării ADN-ului. Factorii de coagulare recombinati sunt eficienți în controlul sângerării la persoanele cu hemofilie. Acești factori înlocuitori se administrează cel mai frecvent pacienților cu boală severă, copiilor hemofilici foarte activi și în scop profilactic înainte de intervențiile chirurgicale.

Tratamentul medicamentos poate fi folosit pentru a crește sinteza factorilor de coagulare. Acesta este eficient doar în formele ușoare de boală. De exemplu, desmopresina – un hormon de sinteză ce are acțiuni mimetice cu vasopresina, hormonul anidiuretic produs de organism, are rolul de a crește nivelul factorului von Willebrand și, astfel, al factorului VIII; agenții antifibrinolitici – acidul epsilon aminocapronic și acidul tranexamic etc.

2.4. Metode contemporane de studiu al patologiilor genetice

Odată cu dezvoltarea rapidă a geneticii medicale, s-au diversificat și s-au modernizat metodele utilizate pentru studiul și diagnosticarea bolilor genetice. Până în anii 1960, cercetările se bazau aproape exclusiv pe trei metode fundamentale:

- metoda clinico-genealogică,
- metoda gemenilor,
- metoda statistică.

În ultimele decenii, genetica medicală a integrat tehnologii avansate, îmbogățindu-se cu metode citogenetice, moleculare, biochimice și imagistice, care asigură identificarea precisă a anomaliilor genetice.

Metoda clinico-genealogică

Această metodă rămâne esențială în practica geneticii medicale și constă în:

- elaborarea arborelui genealogic (pedigriului),

- analiza modului de transmitere a trăsăturilor și a patologiilor în cadrul familiei.

Scopurile metodei clinico-genealogice:

1. Stabilirea caracterului ereditar al bolii – identificarea dacă patologia este congenitală, dobândită sau genetică.
2. Determinarea tipului de transmitere genetică – autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-linkat, Y-linkat etc.
3. Identificarea persoanelor cu risc – membri ai familiei care pot fi:
 - purtători sănătoși (heterozigoți);
 - afectați preclinic (în stadiul presimptomatic);
 - predispuși genetic la boala respectivă.

Metode utilizate pentru identificarea caracterelor anormale:

1. Examinarea fizică (clinică): evaluarea aspectului general, a semnelor dismorfice, a dezvoltării staturo-ponderale.
2. Somatometria: măsurători precise ale segmentelor corporale (talie, lungimea membrelor, circumferința craniană etc.), utilizând instrumente precum metrul, compasul, cântarul etc.
3. Metode imagistice:
 - radiografie convențională;
 - ecografie;
 - tomografie computerizată (TC);
 - rezonanță magnetică nucleară (RMN);
 - imagistică moleculară (în cazuri specifice).
4. Investigații de laborator:
 - teste biochimice pentru depistarea erorilor metabolice;
 - teste hematologice pentru diagnosticul hemoglobinopatiilor;
 - teste imunologice pentru bolile genetice cu deficit imun;
 - screening neonatal pentru bolile metabolice.
5. Evaluări psihocomportamentale:
 - teste cognitive pentru evaluarea coeficientului de inteligență (IQ);
 - teste neuropsihologice pentru identificarea tulburărilor din spectrul autist, ADHD, retard mintal etc.

Metode genetice moderne utilizate în diagnostic:

1. Metoda citogenetică clasică:

- Studiarea cromozomilor în metafază prin cariotipare convențională (colorare Giemsa – bande G).
- Identificarea anomaliilor numerice (de ex., trisomii) și structurale (deleții, duplicări, translocatii mari).

2. Metoda molecular-citogenetică:

- FISH – evidențiază microdeleții sau microduplicările prin sonde fluorescente;
- array CGH – permite analiza întregului genom pentru a depista variații ale numărului de copii (CNV), identificând anomalii submicroscopice;
- MLPA – detectează deleții/duplicări punctuale într-o anumită genă sau regiune cromozomială.

3. Metoda molecular-genetică:

- Secvențierea ADN (Sanger și NGS – Next Generation Sequencing) – identificarea mutațiilor punctiforme sau a variantelor patogene în genele specifice.
- PCR – pentru amplificarea și analiza unor regiuni genetice țintite;
- teste de diagnostic prenatal neinvaziv (NIPT) – detectează ADN-ul fetal liber în sângele matern pentru trisomii sau alte anomalii.

4. Metode biochimice:

- Depistarea tulburărilor metabolice genetice prin analiza enzimelor, aminoacizilor, acizilor organici, acilcarnitinelor etc.
- Screening neonatal pentru boli precum fenilketonuria, hipotiroidismul congenital, mucoviscidoza etc.

Progresul metodelor genetice moderne permite:

- stabilirea unui diagnostic timpuriu și precis al bolilor genetice;
- evaluarea riscului de recurență în familie;
- implementarea consilierii genetice personalizate;
- optimizarea tratamentului și a managementului bolilor rare.

2.5. Consultul medico-genetic

Consultul medico-genetic reprezintă un tip de asistență medicală specializată și este cea mai răspândită metodă de profilaxie a patologiei ereditare. În sistemul de preîntâmpinare a maladiilor genetice, consultul medico-genetic este considerat pilonul ce unește strâns diferite aspecte din domeniile: medical, genetic, psihologic, pedagogic și social. Consultul medico-genetic este veriga principală în complexul metodelor indirecte de examinare a femeii gravide cu scop de profilaxie a bolilor ereditare și congenitale.

Consultul medico-genetic se începe cu cercetările clinico-genealogice. Culegerea datelor anamnestice se efectuează standard, luându-se în considerare informația cel puțin a trei generații. Arborele genealogic se alcătuiește cu utilizarea simbolurilor clasice, internaționale, utilizate în genetica medicală. Esența consultului medico-genetic constă în determinarea prognosticului nașterii unui copilul cu patologii ereditare și congenitale, în explicarea posibilității unei evoluții nefavorabile a sarcinii și în ajutorul femeii (familiei), în cazul confirmării acesteia, ca să ia o decizie privind nașterea copilului. Un rol aparte în cadrul consultului medico-genetic acordat femeilor însărcinate îl are diagnosticul prenatal genetic pentru malformații congenitale și anomalii cromozomiale, care se realizează la nivel populațional prin teste de screening biochimic (α -fetoproteina, β -HCG, estriolul neconjugal, PAPP-A) și ecografic, precum și utilizând tehnologii de diagnostic prenatal citogenetic și molecular-genetic.

Obiectivele consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic este realizat de **medicul-genetician**. Rolul acestuia este de a integra diagnosticul inițial al altor specialiști cu elementele examenului clinic, în colaborare cu datele teoretice referitoare la numeroasele sindroame din domeniu și la criteriile de diferențiere între entități asemănătoare.

Consultul genetic vizează trei obiective:

- 1) stabilirea diagnosticului bolii;
- 2) estimarea implicării factorilor genetici în patogenia bolii și precizarea naturii genetice;

- 3) acordarea sfatului genetic, consilierea bolnavului și/sau a familiei sale.

Scopul consultului medico-genetic constă în:

- determinarea riscului genetic;
- formarea grupelor de risc pentru apariția patologiei genetice la urmași;
- elaborarea planului de profilaxie a patologiei ereditare în familie.

Este obligatoriu ca **diagnosticul bolii** să fie corect și complet, prin identificarea tuturor semnelor și simptomelor și verificarea tuturor sistemelor. Pentru realizarea acestor deziderate, sunt necesare colaborări interdisciplinare cu alți clinicieni sau specialiști în explorări, geneticianul fiind cel care stabilește diagnosticul final.

Stabilirea naturii sau a componentei genetice a bolii este o activitate specifică medicului-genetician, care permite diferențierea bolii genetice de cele condiționate genetic sau cele negenetice. Aceasta se realizează prin anamneză familială și explorări genetice (analize citogenetice sau moleculare).

Sfatul genetic este un act medical specific prin care bolnavul sau rudele cu risc primesc informații de la medicul-genetician referitoare la natura și consecințele bolii, riscul de recurență și căile prin care riscul poate fi redus sau prevenit.

Circumstanțele de acordare și indicațiile consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic este acordat, de regulă, în două situații: premarital și postmarital. Premarital, efectuarea consultului genetic se impune când:

- viitorul cuplu este consangvin;
- unul din membrii cuplului este afectat;
- în familia unuia sau a ambilor membri ai cuplului există cazuri de boală genetică sau condiționată genetic.

Circumstanțele de acordare a consultului medico-genetic postmarital apar în condițiile în care:

- cuplul are un copil afectat de o boală genetică;

- cuplul este steril;
- istoricul reproductiv al cuplului este marcat de eșecuri (avorturi spontane sau nașterea de copii morți) sau cuplul este neliniștit în raport cu evoluția unei sarcini în curs de desfășurare.

Principalele **indicații de acordare a consultului medico-genetic** sunt:

1. **Anamneza familială pozitivă.** Existența unor persoane afectate în familie este asociată cu un risc crescut de recurență a bolii. În cazul căsătoriilor consangvine crește riscul cuplului de a avea un descendent afectat de o boală recesivă.

- Prezența în familie a unor copii cu anomalii de dezvoltare sau patologii ereditare.
- Cupluri sănătoase, la rudele cărora au fost diagnosticate patologii genetice.
- Copii cu malformații congenitale, defecte de tub neural, spina bifida etc.
- Căsătorii consangvine.

2. **Vârsta maternă avansată** (peste 35 de ani) crește riscul cuplului de a avea un copil cu trisomie, în special 21 (sindromul Down).

3. **Tulburări de sexualizare sau reproducere** (sterilitate, avorturi spontane, nou-născuți morți). De multe ori, aceste manifestări patologice sunt consecința unor anomalii cromozomiale echilibrate, prezente la naștere la unul dintre părinți.

- Avorturi spontane repetate, sarcini stagnate în evoluție, anembrionie.
- Deces perinatal, nașteri premature în anamneză.
- Evoluție nesatisfăcătoare a sarcinii (oligo-/polihidroamnios, iminență de avort spontan).
- Sterilitatea primară sau secundară a cuplului.
- Unul dintre părinți (mai rar ambii) sunt purtători de aberații cromozomiale structurale echilibrate.

4. **Anomalii congenitale multiple**, care sunt frecvent produse de defecte genice sau cromozomiale, iar riscul de recurență este semnificativ.

5. *Retard mintal cu sau fără tulburări de comportament.*

Majoritatea cazurilor de retard mintal moderat sau sever sunt produse de anomaliile genetice (monogenice sau cromozomiale), ceea ce implică un risc crescut la descendenți.

- Copii cu deficiențe mintale, retard în dezvoltarea psihomotorie, cognitiv-verbală și socială.
- Reținerea în dezvoltarea fizică și sexuală a copilului.

6. ***Boală monogenică.*** Indivizii afectați de o astfel de boală au un risc semnificativ de a avea descendenți bolnavi, riscul depinzând de tipul bolii (recesivă sau dominantă) și de sexul persoanei afectate.

- Mame purtătoare de patologie X-linkată.
- Nașterea copilului cu patologie recesivă gravă.
- Părinți purtători sau bolnavi de patologii monogenice cu mod de transmitere autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-linkat, Y-linkat.
- Intoleranță la unele produse alimentare.
- Cazuri de patologii ce prezintă o evoluție lent progresivă și rezistență la tratament.

7. ***Boală multifactorială.*** Riscul este crescut în cazul în care există rude de gradul întâi afectate.

8. ***Diagnosticul prenatal.*** Depistarea unor semne ecografice de alarmă la examenul ecografic sau valorile anormale ale testului triplu (screeningului ecografic) reprezintă o indicație majoră de consult medico-genetic.

- Markerii ecografici caracteristici pentru aberații cromozomiale (îngroșarea translucenței nucale, profil facial aplatizat cu nedeveloparea osului nazal etc.).
- Malformații fetale, diagnosticate la gravide în timpul sarcinii.

9. ***Ațiunea factorilor mutageni în timpul sarcinii:***

- Radiația ionizantă, radiografia și alte investigații imagistice.
- Utilizarea unor remedii medicamentoase cu risc posibil de dezvoltare a MC în perioada periconcepțională.

Etapale consultului medico-genetic

Consultul medico-genetic se desfășoară în mai multe etape, succesiunea acestora fiind următoarea:

1. *Înregistrarea datelor personale și a motivelor de consult.* În cadrul acestei etape sunt analizate și documentele medicale existente.
2. *Anamneza familială, materno-fetală, neonatală și postnatală.*
3. *Examenul fizic.* Corelarea datelor anamnestice cu rezultatele examenului fizic permit stabilirea unor ipoteze de diagnostic.
4. *Examinele paraclinice, inclusiv cele genetice.*
5. *Analiza și sinteza datelor clinice și paraclinice* pe baza cărora este stabilit diagnosticul pozitiv și cel diferențial.
6. *Evaluarea prognosticului, a posibilităților de recuperare și a riscului genetic.*
7. *Comunicarea verbală și scrisă a rezultatelor.* Comunicarea acestor date trebuie făcută individualizat, verificând dacă persoanele care s-au adresat geneticianului au înțeles interpretarea datelor medicale și valoarea riscului de recurență. Comunicarea rezultatului consultului genetic se face în scris atât pacientului, cât și medicului de familie sau medicului-specialist care a trimis pacientul sau cuplul la consultație.
8. *Urmărirea evoluției bolii la pacienții diagnosticați.*

Activitatea de bază a medicului-genetician constă în elucidarea și concretizarea fiecărei situații genetice, referirea ei către un anumit tip de problemă genetică, calcularea riscului genetic și formarea grupelor de risc pentru patologiile genetice.

Formarea grupelor de risc pentru patologia ereditară se efectuează după următoarele criterii:

✓ Grupa de risc pentru patologia cromozomială:

- Vârsta avansată a mamei mai mare de 35 de ani (crește riscul nașterii copiilor cu sindromul Down).
- În familie sunt deja copii cu patologie cromozomială.
- Unul din părinți este purtător de aberații structurale echilibrate.
- La mamă se remarcă o anamneză obstetrică și familială nefavorabilă (sarcini pierdute, nou-născuți morți, copii cu anomalii

multiple de dezvoltare, mai ales dacă mama are microanomaliile sau malformații congenitale, care pot servi drept semne clinice pentru mozaicism în patologia cromozomială).

- Contactul părinților cu factorii mutageni.
- ✓ ***Grupa de risc pentru patologia monogenică:***
- Diagnosticul de patologie genică la părinți, la sibișii probandului.
- Persoanele care sunt rude apropiate cu probandul au un risc major pentru starea de purtător heterozigot al genei mutante.
- Căsătoriile consangvine.
- ✓ ***Grupa de risc pentru patologiile multifactoriale***

Aceasta se referă la persoanele care, în funcție de gradul de complexitate a patologiei, vor intra în grupa de risc conform gravității patologiei, gradului de rudenie cu bolnavul și numărului de bolnavi în familie. Consultul medico-genetic în patologiile multifactoriale este îndreptat nu spre preîntâmpinarea nașterii copiilor bolnavi, ci spre profilaxia patologiei la persoanele cu predispoziție ereditară pe calea excluderii factorilor de mediu ce contribuie la manifestarea fenotipului patologic.

2.6. Diagnosticul prenatal

Diagnosticul prenatal genetic (DPG) cuprinde un complex de măsuri și metode îndreptate spre diagnosticarea dereglărilor morfologice, structurale, funcționale și biologice de dezvoltare intrauterină a organismului fătului. DPG a devenit un instrument important de cercetare în medicină, contribuind la reducerea semnificativă a mortalității infantile și la micșorarea numărului copiilor nou-născuți cu anomalii cromozomiale și malformații congenitale.

Metodele de diagnostic prenatal genetic sunt considerate teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul-genetician, în cadrul consultului medico-genetic, informează corect și complet, pe înțelesul gravidei (probandului), rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații.

În Republica Moldova, DPG se realizează la nivel populațional prin intermediul *metodelor de diagnostic prenatal invaziv* (biotehnologii de diagnostic citogenetic și molecular-genetic) și *neinvaziv* (testele screeningului biochimic și ecografic).

Diagnosticul prenatal invaziv are o însemnătate excepțională pentru consultul medico-genetic, deoarece permite trecerea de la probabilitate la prognosticul concret al sănătății copilului în grupele cu risc genetic înalt pentru boli genetice – anomalii cromozomiale și boli monogenice.

Amniocenteza cu studiul cariotipului fetal, efectuată la a 16–18-a s.a. permite diagnosticarea celor mai frecvente anomalii cromozomiale numerice și structurale. Amniocenteza este procedura de obținere a unei probe de lichid amniotic prin puncție transabdominală, ghidată ecografic în scopul examinării genomului fetal (*figura 1*).

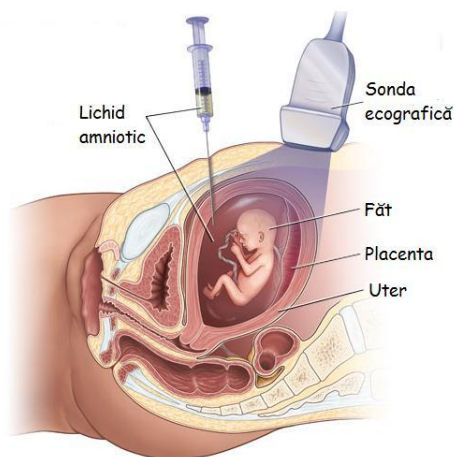


Figura 1. Metoda invazivă de diagnostic prenatal – amniocenteza

Lichidul amniotic (LA) conține celule de origine fetală, care pot fi supuse investigațiilor citogenetice și molecular-genetice, testelor ADN pentru depistarea mutațiilor sau cultivate pentru a efectua analiza cromozomilor. Complicația majoră a amniocentezei comportă un risc de 0,5–0,7% de avort spontan. Alte complicații rare sunt infecțiile, scurgerile de LA – în circa 0,3% cazuri.

Selecția gravidelor pentru diagnosticul prenatal citogenetic este efectuată de medicii-geneticieni conform indicațiilor clinice:

- vârsta avansată a genitorilor,
- sarcini cu anamneza obstetricală agravată (avorturi spontane, sarcini stopate în evoluție, anembrionie, infertilitate etc.);
- părinți purtători de aberații cromozomiale echilibrate sau mozaicale;
- markeri ecografici pentru patologia cromozomială;
- nașterea anterioară a copiilor cu malformații congenitale unice sau multiple, nou-născuți morți, boli cromozomiale;
- acțiunea factorilor mutageni și teratogeni în perioada timpurie a sarcinii, periconcepțional, în organogeneză etc.

Dintre metodele de *diagnostic prenatal neinvaziv* al bolilor genetice, inclusiv al malformațiilor congenitale, menționăm screeningul biochimic (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-feto-proteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugat, cel mai frecvent în săptămâna a 14–16-a de sarcină. Screeningul biochimic prenatal are anumite limite și specific de utilizare:

- Nu poate stabili un diagnostic cert.
- Nu poate determina toate cazurile de anomalii cromozomiale.
- Evidențiază un grup de gravide la care riscul de dezvoltare a anomaliilor cromozomiale și a malformațiilor congenitale este mai mare, comparativ cu riscul complicațiilor diagnosticului prenatal invaziv.

USG fătului reprezintă, practic, cea mai utilizată metodă de diagnostic prenatal neinvaziv și de profilaxie secundară a bolilor genetice, la care se recurge în scopul:

- determinării exacte a termenului sarcinii,
- evaluării stării fătului (corelând datele obținute în mai multe etape de examinare),
- diagnosticării anomaliilor de dezvoltare,
- depistării unor markeri ecografici specifici pentru malformații și aberații cromozomiale (îngroșarea pliului nucal, defectele de tub neural, spina bifida, anencefalia sunt doar unele semne ecografice care pot indica patologii fetale grave) la termene informative (11-14 s.a. și 20-21 s.a.).

Actualmente este posibil diagnosticul prenatal practic al tuturor sindroamelor cromozomiale, al multor malformații congenitale de dezvoltare și a circa 100 de patologii ereditare, defectul biochimic al cărora este cert determinat.

De asemenea, metodele de diagnostic prenatal se divizează în *directe* și *indirecte*.

1. **Metode indirecte:** consultul medico-genetic (metoda genealogică, citogenetică, molecular-biologică), examinarea obstetrico-ginecologică, bacteriologică, imunologică, serologică, și biochimică a gravidelor, la care se referă metodele de selectare a femeilor cu risc avansat de naștere a copiilor cu patologii ereditare și congenitale.

Metoda biochimică de screening în diagnosticul patologiei fătului constă în determinarea concentrației alfa-fetoproteinei (AFP) în serul sangvin matern. Aceasta este o proteină organo-specifică, produsă numai de celulele fetale, și reprezintă un marker biochimic al stării fătului. Nivelul de AFP se determină prin metodele radioimunologică și imunofermentativă. Indicii medii ai nivelului AFP în serul matern este de 31, 40, 44 ng/ml la săptămâna a 16-a, a 17-a și a 18-a de sarcină. În herniile spino-cerebrale deschise, anencefalie, gastroschizis depistate la făt, nivelul de AFP crește până la 188, 453 și 226 ng/ml corespunzător, deci depășește indicii normali mai mult de patru ori. Nivelul AFP în serul gravidei (16-18 s.a.) și în lichidul amniotic se majorează evident în defectele de tub neural deschis (în 90% cazuri), în defectele peretelui abdominal anterior (gastroschizis, omfalocel), polichistoză renală, hidronefroză, teratoame, uneori în micro- și hidrocefalie, atrezie esofagiană. În unele patologii cromozomiale la făt, mai cu seamă în cazul sindromului Down, nivelul AFP deseori este scăzut (20%). Testarea concomitentă în serul gravidelor a altor markeri – proteine fetale (nivelul gonadotropinei corionice umane, estriolului neconjugat) – permite diagnosticarea prenatală a sindromului Down în 68% cazuri.

2. **Metode directe.** Cercetarea directă a stării fătului prin examen ultrasonografic (EUS), care este o parte componentă indispensabilă a programelor de screening ale examenului gravidelor în toate țările dezvoltate din lume, se realizează și în Republica Moldova. EUS are o specificitate a

metodei până la 94,7% și o sensibilitatea până la 91,5%. Cu ajutorul EUS se depistează, în timpul de față, mai bine de 50 de anomalii, dintre care grave anomalii de dezvoltare a creierului: anencefalie, hidrocefalie, hernii spinale și spino-cerebrale, proencefalie, microcefalie pronunțată, depistate în circa 95% cazuri. Metoda de exocardiografie în patru proiecții la termenul de până la 18 săptămâni de sarcină permite depistarea a 50 de malformații cardiace. Prenatal, cu un grad mare de probabilitate se depistează anomalii de dezvoltare a extremităților (lipsa extremităților sau a unei porțiuni a lor), anomalii ale rinichilor (agenezie sau hipoplazie, hidronefroza, polichistoză, distopii), atrezia tractului gastrointestinal, hernii ombilicale și diafragmale, situs inversus, despicătura labiopalatină și microftalmul, malformații multiple de dezvoltare.

Practic, toate metodele neinvazive, atât cele directe, cât și cele indirecte, permit depistarea gravidelor din grupa de risc avansat pentru nașterea copiilor cu anomalii congenitale, cărora le este indicat examenul prenatal al fătului cu utilizarea metodelor invazive de cercetare.

Astfel, de exemplu, depistarea pliului cervical îngroșat la EUS reprezintă o indicație pentru examenul citogenetic al fătului, deoarece acesta este caracteristic pentru un șir de sindroame de etiologie cromozomială, mai cu seamă pentru sindromul Down. În afară de aceasta, semnul dat, asociat cu alți markeri ecografici, precum hipoplazia oaselor nazale, profilul facial aplatizat, focarul hiperecogen în ventriculul stâng etc., se depistează în 67% cazuri de malformații multiple.

Este cunoscut faptul că 5-10% din copiii cu anomalii congenitale se nasc în familiile din „grupa de risc”, iar 95% – în familiile care nu au avut motive să se adreseze pentru consultul medico-genetic. De aceea, diminuarea frecvenței patologiei ereditare poate fi atinsă numai la examenul în masă (screeningul) al tuturor gravidelor prin cele mai simple teste: EUS, determinarea nivelului de AFP în serul sangvin și a altor indici nespecfici. Deci, diagnosticul prenatal va juca un rol important în profilaxia patologiei genetice atunci când ea va fi utilizată cât mai pe larg. Căutarea căilor ce permit diagnosticul malformațiilor congenitale după careva criterii indirecte – iată direcția cea mai practică, care atrage atenția cercetătorilor astăzi.

Anomalii de dezvoltare

Malformațiile congenitale sunt considerate stări patologice, caracterizate prin abateri de la dezvoltarea embrionară normală, însoțite de defecte morfologice ale unui organ, ale unei părți din organ sau a unui sistem de organe, ce cauzează tulburarea funcției organului sau a întregului organism. Dezvoltarea intrauterină a fătului parcurge mai multe etape, iar apariția malformațiilor congenitale include nu doar perioadele critice ale organogenezei, ci și morfogeneza propriu-zisă. Totodată, dezvoltarea și apariția anomaliilor la făt sunt influențate de factori de risc ce acționează în perioada preconcepțională. Este cunoscut faptul că și carența anumitor vitamine, microelemente, aportul insuficient de acid folic, fier, iod duc la apariția anomaliilor de dezvoltare la făt.

Malformațiile congenitale reprezintă anomalii structurale sau funcționale ale organelor și sistemelor, prezente de la naștere, indiferent dacă sunt detectate prenatal, la naștere sau mai târziu în viață. Acestea pot varia de la defecte minore, care nu afectează funcționalitatea organismului, până la malformații severe, incompatibile cu viața.

Impactul medical și social al malformațiilor congenitale :

- Reprezintă una dintre principalele cauze de mortalitate și morbiditate infantilă.
- Pot duce la dizabilități fizice sau psihice pe termen lung.
- Necesită adesea intervenții chirurgicale complexe și costisitoare.
- Afectează calitatea vieții pacientului și a familiei.

Clasificarea malformațiilor congenitale

Malformațiile congenitale pot fi clasificate în funcție de mai multe criterii:

1. După gravitatea manifestărilor:

- Malformații majore: afectează funcționarea normală a organismului și necesită tratament chirurgical sau medical (de ex., malformații cardiace congenitale, anencefalie, spina bifida).
- Malformații minore: nu afectează funcția vitală, dar pot avea implicații estetice sau sociale (de ex., polidactilie, pavilioane auriculare deformate).

2. După mecanismul de apariție:

- Malformații izolate: afectează un singur organ sau sistem (de ex., cheiloschizis, talipes equinovarus – picior strâmb congenital).
- Malformații multiple: implică mai multe organe sau sisteme, fiind frecvent parte a unui sindrom genetic sau a unei secvențe malformative (de ex., sindromul Down, sindromul Patau).

3. După momentul apariției în embriogeneză:

- Malformații timpurii (embrionale): apar între săptămânile 3-8 de sarcină, când se formează principalele organe.
- Malformații târzii (fetale): apar după săptămâna a 9-a, în perioada de maturare a organelor.

Etiologia malformațiilor congenitale

1. Factori genetici:

- Anomalii cromozomiale numerice, de ex. trisomia 21 (sindromul Down), trisomia 18 (sindromul Edwards), trisomia 13 (sindromul Patau).
- Anomalii cromozomiale structurale: deleții, duplicări, translocații.
- Mutații genice: determină boli monogenice cu malformații (de ex., acondroplazie, sindrom Marfan, neurofibromatoză).

2. Factori de mediu (teratogeni):

- Infecții materne: rubeolă, citomegalovirus, toxoplasmoză (TORCH).
- Medicamente: talidomidă, antiepileptice, retinoizi.
- Substanțe toxice: alcool (sindrom alcoolic fetal), droguri, fumat.
- Factori fizici: radiații ionizante, hipertermie.
- Deficit de nutrienți: lipsa acidului folic, ce poate provoca defecte de tub neural.

3. Factori multifactoriali:

- Interacțiunea dintre predispoziția genetică și factorii de mediu (de ex., fanta labiopalatină, defecte cardiace congenitale simple).

4. Factori mecanici:

- Compresiunea mecanică intrauterină (oligohidramnios, poziții anormale fetale), care poate determina deformări ortopedice.

În *tabelul 4* sunt redate exemple frecvente de tipuri de malformații congenitale.

Tabelul 4. Tipuri de malformații

Organ/Sistem	Malformație
Sistem nervos	Spina bifida, anencefalie
Cord	Defect septal ventricular, transpoziție de vase mari
Aparat digestiv	Atrezie esofagiană, gastroschisis
Sistem urinar	Rinichi polichistic, agenezie renală
Schelet	Polidactilie, acondroplazie
Față	Cheilopalatoschizis (dehiscenta buzei, dehiscenta palatină)

Diagnosticul malformațiilor congenitale

1. Diagnosticul prenatal:

- ecografie prenatală de screening (trimestrele I, II, III);
- ecografie morfologică detaliată pentru identificarea anomaliilor structurale;
- teste genetice prenatale: NIPT (ADN fetal liber), amniocenteză, biopsie de vilozități coriale;
- RMN fetală în cazuri selecționate.

2. Diagnosticul postnatal:

- examinare clinică a nou-născutului;
- imagistică postnatală: ecografie, radiografie, TC, RMN;
- analize genetice: cariotip, array CGH, secvențiere genetică;
- teste biochimice pentru bolile metabolice cu expresie malformativă.

Profilaxia malformațiilor congenitale

1. Consiliere genetică pentru familiile cu risc crescut.
2. Supraveghere prenatală corectă: controale periodice, ecografii, screening genetic.

3. Evitarea expunerii la teratogeni: vaccinare antirubeolică preconcepțională, interdicția consumului de alcool și droguri în sarcină.
4. Administrarea acidului folic, ce reduce riscul de defecte de tub neural.
5. Diagnostic prenatal timpuriu, care permite luarea deciziilor medicale informate.

Tratamentul malformațiilor congenitale

- Intervenții chirurgicale pentru corectarea defectelor anatomice.
- Tratament conservator: fizioterapie, protezare, tratament medicamentos specific.
- Reabilitare și asistență psihosocială: sprijin pentru integrarea socială și educațională.
- Monitorizare multidisciplinară: pediatrie, chirurgie, ortopedie, genetică medicală, psihologie.

Malformațiile congenitale reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, având implicații medicale, sociale și etice majore. Diagnosticul timpuriu, prevenția eficientă și intervențiile terapeutice efectuate în timp util pot îmbunătăți semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacienților afectați.

Clasificarea anomaliilor congenitale conform criteriului structural

1. Malformația este un defect morfologic al unui organ, al unei părți de organ sau al unei regiuni mai mari din organism, care rezultă dintr-o anomalie intrinsecă a dezvoltării, prezentă de la debutul embriogenezei. Toate malformațiile sunt congenitale, prezente la naștere, iar în 85% cazuri pot fi diagnosticate la naștere.

2. Disrupția este un defect morfologic al unui organ, al unei părți de organ sau al unei regiuni mai mari din organism, care rezultă din interferența extrinsecă anormală cu un proces de dezvoltare original normal. Factorii care determină disrupția – factorii *teratogeni* – sunt agenți de mediu ce acționează în perioada embrională sau fetală, determinând o alterare permanentă a structurii sau a funcției organismului. Factorii teratogeni acționează în perioadele cele mai vulnerabile ale dezvoltării embriofetale.

3. Deformația reprezintă o anomalie de formă sau de poziție a unei părți din organism, care se produce prin forțe mecanice anormale: anomalii sau tumori uterine, oligohidramnios, feți multipli ș.a. Exemple de deformații: picior strâmb congenital, craniostenoză, torticolis.

4. Displazia este o anomalie morfologică ce se produce prin organizarea anormală a celulelor într-un țesut sau în mai multe țesuturi, consecință a unei dishistogeneze. Exemple: hemangioame, nevi pigmentari, fibroame, polipi.

5. Secvența este o asociere de anomalii care derivă dintr-un singur defect inițial, de la care apar apoi în cascadă anomalii morfologice sau funcționale. Exemple: secvența mielomeningocel – primară este spina bifida, care angajează, în cascadă, hidrocefalia, paralizii ale membrilor, picior strâmb.

2.7. Impactul medico-social al patologiei genetice

Deși fiecare boală genetică, privită individual, are o frecvență scăzută în populație, luate împreună, patologiile genetice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, afectând milioane de persoane la nivel global. Se estimează că există peste 6.000 de afecțiuni genetice descrise până în prezent, multe dintre ele cu evoluție cronică, dizabilități severe și, adesea, cu potențial letal.

Implicații medicale

- *Contribuția la mortalitate și morbiditate.* Bolile genetice constituie o cauză importantă de mortalitate infantilă, deces neonatal, avort spontan și moarte fetală in utero. În unele țări dezvoltate, aproximativ 30-50% din spitalizările pediatrie sunt asociate cu patologii genetice sau malformații congenitale.

- *Afectarea calității vieții.* Majoritatea bolilor genetice evoluează cronic, implicând dizabilități fizice, psihice și intelectuale ce limitează autonomia și participarea socială a pacientului.

- *Diagnostic complex și costisitor.* Bolile genetice necesită adesea tehnologii avansate de diagnostic, precum secvențierea genetică, array CGH, FISH, care presupun costuri ridicate și personal medical specializat.

- *Tratament limitat.* Pentru multe dintre bolile genetice nu există tratament curativ, ci doar tratament simptomatic sau paliativ. În unele cazuri, terapiile genice sau tratamentele inovative se află în faze experimentale și foarte costisitoare.

Implicații sociale

- *Povară asupra familiei.* Îngrijirea unui copil sau adult cu boală genetică presupune un efort continuu din partea familiei, atât din punct de vedere emoțional, cât și din punct de vedere financiar și social. Stresul parental, anxietatea și depresia sunt frecvente în aceste familii.

- *Impact economic.* Costurile pentru tratamente, investigații, îngrijire pe termen lung, terapii de reabilitare și adaptare sunt adesea suportate de sistemele de sănătate și de asigurări sociale, având un impact economic semnificativ.

- *Probleme de integrare socială și educațională.* Persoanele cu boli genetice se confruntă frecvent cu dificultăți de integrare școlară și profesională, ceea ce poate duce la marginalizare socială sau stigmatizare.

- *Consangvinitate și risc crescut în unele comunități.* În anumite populații izolate geografic sau cultural, în care se practică căsătoriile între rude apropiate, riscul de boli genetice recesive crește semnificativ, ceea ce generează un impact local amplificat.

Rolul consilierii genetice. Pentru a reduce impactul patologiilor genetice, un rol esențial îl are consilierea genetică:

- Informații despre riscul de recurență în familie.
- Planificare familială informată.
- Sprijin psihologic pentru acceptarea diagnosticului.
- Orientare către teste genetice specifice.

Perspective de prevenție. Deși bolile genetice nu pot fi întotdeauna prevenite, există modalități de a reduce incidența și severitatea acestora:

- Screening prenatal și neonatal.
- Teste genetice preconceptionale, mai ales în familiile cu antecedente.
- Consiliere genetică premaritală în comunitățile cu risc crescut.
- Educație genetică a populației pentru înțelegerea riscurilor și a opțiunilor medicale.

Patologia genetică, deși rareori frecventă la nivel individual, are un impact cumulativ semnificativ asupra sănătății publice, sistemelor de asistență socială și economiei generale. Gestionarea acestei problematici impune o abordare multidisciplinară, care să includă prevenția, diagnosticul timpuriu, tratamentul, suportul psihosocial și promovarea politicilor de sănătate publică adaptate.

Impactul medico-social al anomaliilor congenitale

- 50% din toate avorturile cunoscute din primul trimestru de sarcină au o anomalie cromozomială
- 2-3% din nou-născuți au o anomalie cromozomială.
- 50% din toți copiii cu cecitate, din toți copiii cu surditate și din toți copiii cu retard mintal sever au o cauză genetică.
- 30% din toți copiii internați în spitale au o boală genetică.
- 40-50% din decesele copilăriei au o cauză genetică.
- 1% din toate cazurile de malignitate sunt direct determinate de factori genetici.
- 10% din cazurile comune de cancer, precum cel de sân, de colon sau de ovar, au o puternică componentă genetică.
- 5% din populație până la vârsta de 25 de ani va avea o tulburare în care factorul genetic are un rol important.

Marea majoritate a acestor copii au un handicap fizic sau/și mintal grav, solicitând intens bugetul familiei și/sau al societății pentru întreținerea, educarea și recuperarea lor. Nașterea unui copil handicapat genetic declanșează deseori adevărate drame familiale, perturbând serios armonia și echilibrul familiei. Importanța medico-socială este reliefată și de către experții Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care încă din 1982 avertizau că: „Orice program național care vizează sănătatea pentru toți, dacă nu ține seama de bolile genetice, va fi condamnat la eșec.”

Spectrul larg pe care l-a câștigat genetica în practica medicală i-a făcut pe unii să afirme că „orice boală implică un coeficient genetic”, iar pe alții – să se întrebe dacă mai există și altă patologie decât cea genetică.

2.8. Aspecte bioetice în consultul medico-genetic

Domeniul bioeticii, ca o realitate nouă în lumea contemporană, a lăsat o amprentă adâncă în diagnosticul prenatal și în consultul medico-genetic prin influența profundă a unor asemenea principii și valori precum: respectul pentru viață în general, pentru om și demnitatea lui; respectul pentru pacient, pentru binele său; autonomia pacientului în cadrul actului medical.

Aspectele bioetice ale cercetărilor medico-genetice, inclusiv cele cu referire la diagnosticul prenatal, în etapa actuală de dezvoltare a științei continuă să atragă o atenție deosebită, la fel ca și aspectele metodice, clinice și cele legate de perfecționarea organizațională a asistenței medico-genetice. Evoluția continuă a societății și dezvoltarea fulminantă a tehnologiilor biomedicale și a geneticii medicale înaintează aspectele bioetice pe prim plan. Anume aspectele etice în genetica medicală și tehnologiile genetice au fost obiectul atenției deosebite a Organizației Mondiale a Sănătății (1998) și de nenumărate ori au fost revăzute în literatura de specialitate.

În acest context, în cadrul consultului medico-genetic și al diagnosticului prenatal al bolilor ereditare, în relația dintre medic și pacient se impune respectarea principiilor bioetice. Recomandările practice se bazează pe un șir de **principii generale și fundamente ale bioeticii medicale** descrise în continuare.

♦ *Principiul justiției* presupune evaluarea riscului, minimizarea riscului și maximizarea beneficiilor pentru pacient și familia acestuia.

♦ *Principiul responsabilității și libertății* se referă la volumul de libertate ce este proporțional cu responsabilitatea: cu cât mai multă libertate posedă atât medicul, cât și pacientul, cu atât mai multă responsabilitate are fiecare. Principiul responsabilității și libertății pacientului și a medicului constă în asumarea riscului de către pacientă al nașterii copilului cu o boală genetică, fapt ce reprezintă o libertate individuală inalienabilă, dar care este corelată – la nivelul fiecărei viitoare mame – cu o responsabilitate în față societății, dar și față de membrii familiei sale. Responsabilitatea medicului constă în reducerea riscului prin informare, evaluare exactă și cunoaștere a gradului de risc.

♦ *Principiul acordului informat* presupune ca și consultul medico-genetic să includă o informare deplină a pacientului referitor la riscul, caracterul bolii, metodele de profilaxie etc., cu scopul obținerii acordului pacientului de a fi consiliat medico-genetic în cadrul consultului. Pacientul are dreptul să-și dea acordul benevol, nesilit de nimeni, bazându-se pe o informare deplină, pentru efectuarea testelor genetice sau a altor metode de diagnostic.

♦ *Principiul moralității* presupune că acțiunile medicului trebuie să fie morale, în concordanță cu normele etice generale (să fie onest, să respecte demnitatea, interesele, autonomia pacientului).

♦ *Principiul accesibilității serviciilor medico-genetice* se referă la implicarea cât mai multor pacienți ce necesită asistență medico-genetică prin reducerea barierelor dintre aceștia și medicul-genetician.

♦ *Principiul eficienței și utilității*, pentru prevenirea nașterii copiilor cu maladii genetice, vizează acțiunile colaboratorilor medicali în scopul obținerii unei creșteri a eficienței măsurilor profilactice și micșorării incidenței erorilor medicale în diagnosticare prin gradul înalt de calificare a specialiștilor.

♦ *Principiul confidențialității* informației medicale și genetice urmărește confortul pacientului și fortificarea relațiilor acestuia atât cu medicul-genetician, cât și cu întreg sistemul de asistență medico-genetică, deoarece datele furnizate de pacient medicului, precum și informația constatată în urma analizelor sau cu privire la posibilele riscuri de boli genetice la urmași, poartă un caracter confidențial.

Potrivit acestor principii de bază, asistența medico-genetică, inclusiv diagnosticul prenatal, trebuie prestate celor care au nevoie de ea potrivit cu indicațiile medicale, indiferent de nivelul veniturilor acestora și de alte condiții sociale și juridice. Diagnosticul prenatal (DP) se bazează pe principiul „benevol”. Esența și valoarea DP sunt determinate în special de informația cu privire la genotipul și manifestările fenotipice la fetuși și evitarea nașterii copiilor cu patologii genetice. Aceste aspecte sunt analizate din toate punctele de vedere, luându-se în considerare pronosticul vital și calitatea vieții.

Consultul medico-genetic trebuie să anticipeze diagnosticul prenatal. Medicul-genetician oferă femeii/cuplului informația clinică ce se referă la afecțiunea discutată, la evoluția bolii, inclusiv termenele de manifestare. După confirmarea diagnosticului, orice decizie luată de femeie sau de cuplu trebuie acceptată cu respect și ocrotită în limitele drepturilor familiei și normelor juridice conform principiilor sociale și culturale ale fiecărei țări. Doar părinții, și în niciun caz lucrătorii medicali, iau decizii în privința sorții fătului. Consultul medico-genetic repetat se efectuează la indicații în cazul diagnosticului prenatal invaziv și al altor teste genetice neinvazive și de laborator. Corespunzător, familia primește informații complete și semnează „Acordul informat cu privire la investigația sau testul genetic”, iar medicul-genetician, în activitatea sa clinică, se conduce de principiile bioetice de bază și trebuie să ofere familiei următoarele informații:

- ✓ Denumirea exactă și caracteristica generală a patologiilor, care pot fi diagnosticate în rezultatul DP. Se va menționa influența stării asupra viitorului copil, părinților și membrilor familiei acestuia.

- ✓ Calcularea riscului genetic și descrierea probabilității că acest copil poate fi bolnav. Riscul poate fi exprimat în procente, proporții sau prin cuvinte.

- ✓ Posibilitatea rezultatelor nedorite ale analizelor și a cazurilor sporadice (întâmplătoare), a mutațiilor „de novo”. Probabilitatea obținerii datelor de laborator și ecografice informative pentru diagnostic și profilaxia bolilor ereditare.

- ✓ Resursele de ameliorare a dezvoltării copilului născut cu patologie genetică, inclusiv tratamentul medicamentos și suportul social de care pot beneficia părinții.

- ✓ Căile posibile de soluționare a problemei, dacă copilul va fi bolnav. De exemplu, nașterea și educarea copilului în familie sau într-o instituție medicală de stat, refuzul și acordarea dreptului pentru înfiere, întreruperea sarcinii, tratamentul fătului în timpul gravidității sau imediat după naștere.

- ✓ Explicarea anumitor legități de transmitere a bolilor ereditare (mendelian, multifactorial, mutații de novo), a unor principii de trata-

ment, a rezistenței la terapia simptomatică a bolilor ereditare, deoarece majoritatea patologiilor și malformațiile fetale diagnosticate nu se tratează prenatal.

✓ Niciun test genetic nu poate oferi garanția deplină în ceea ce privește sănătatea copilului, deoarece există multe patologii monogenice care nu se manifestă până la naștere sau au un debut tardiv al manifestărilor clinice (coreea Huntington, sindromul Marfan, neurofibromatoza Recklinghausen). Mai mult ca atât, specialiștii pot fi incomplet informați dacă această familie are un anumit risc pentru o anumită afecțiune (există situații când ambii soți pot fi purtători ai aceleiași mutații genetice în stare heterozigotă și riscă să transmită o afecțiune genetică autozomal-recesivă gravă).

✓ Informarea cu privire la existența programelor de screening neinvaziv, precum screeningul biochimic, ce reprezintă prima etapă de diagnosticare prenatală care nu permite stabilirea diagnosticului definitiv concret.

✓ Denumirea și adresa organizațiilor specializate pentru persoanele cu patologii diagnosticate la fetuși, care pot fi contactate la necesitate.

Principiile bioetice enumerate mai sus și aspectele ce reglementează consultul medico-genetic, inclusiv diagnosticul prenatal, poartă un caracter general și prin toată amploarea lor nu pot prevedea toate complicațiile organizaționale și clinice cu care se confruntă permanent medicul-genetician. Bineînțeles că trebuie de luat în considerare și posibilitățile testărilor genetice care se schimbă și se dezvoltă atât de rapid.

În unele situații și cazuri când la făt sunt diagnosticate patologii grave și incompatibile cu viața, avortul terapeutic, până la termenul de 22 s.a, poate și trebuie să devină o soluție salvatoare, deoarece mai important este să trăiești sănătos decât doar să trăiești. Decizia de a păstra sau a nu păstra sarcina îi revine cuplului, părinților și/sau viitoarei mame. Uneori, din motive religioase sau altele, familia nu dorește să întrerupă sarcina chiar și în cazul prezenței patologiei congenitale sau ereditare grave la făt. Mult depinde de statutul social și cultural, de naționalitatea viitorilor părinți. Într-un șir de familii domină motive

personale. Unele cupluri sunt gata să efectueze diagnosticul prenatal și să întrerupă sarcina în cazul depistării unor patologii fetale grave, alte cupluri, chiar și în cazul unui risc înalt de afecțiuni ereditare sau congenitale grave, refuză diagnosticul prenatal invaziv, iar după stabilirea diagnosticului definitiv nu îl acceptă și speră la un miracol.

Biotehnologiile moderne, ca fenomen specific etapei contemporane de dezvoltare a științei în general, dar și ca exponent al progresului tehnico-științific vertiginos, lasă o amprentă adâncă în conștiința umană prin multiplele referințe și mize cu o încărcătură și implicație profundă în domeniul percepției tradiționale a sferei medicale. Dezvoltarea tehnologiilor biomedicale din ultimele decenii a schimbat radical situația pentru multe familii din grupa de risc genetic, care au o probabilitate crescută de naștere a copiilor cu patologii ereditare și congenitale.

În Republica Moldova, diagnosticul prenatal genetic se utilizează tot mai pe larg, iar posibilitățile lui în profilaxia bolilor ereditare și congenitale cresc rapid, metoda având succese remarcabile. Astfel, diagnosticul prenatal pentru anomalii cromozomiale și malformații congenitale se realizează la nivel populațional prin intermediul testelor de screening biochimic și ecografic, precum și prin tehnologii de diagnostic citogenetic prenatal. Dintre metodele neinvazive de diagnostic prenatal al afecțiunilor genetice, inclusiv al malformațiilor congenitale, menționăm *sreeningul biochimic* (triplu test), care presupune examinarea nivelului alfa-fetoproteinei, gonadotropinei corionice și estriolului neconjugat. Dintre metodele invazive de diagnostic prenatal, cel mai frecvent se indică *amniocenteza*, cu studiul cariotipului fetal la a 16-18-a s.a. Cunoașterea și efectuarea testărilor prenatale în I și al II-lea trimestru de sarcină trebuie să devină prioritare.

Oricine poate intra în categoria de risc genetic sporit, iar implicarea unui specialist și respectarea indicațiilor acestuia de către femeia însărcinată justifică necesitatea efectuării testelor prenatale. Screeningul prenatal oferă posibilitatea diagnosticării în timp util a afecțiunilor fetale grave la termene timpurii de sarcină. Totodată, acesta permite selectarea unui grup de gravide pentru diagnosticul prenatal invaziv – amniocenteză, prin cercetarea citogenetică sau molecular-genetică a culturilor de amniocite fetale.

Diagnosticul prenatal are o însemnătate excepțională pentru consultul medico-genetic, deoarece permite trecerea de la probabilitate la prognosticul concret al sănătății copilului în grupele cu risc genetic înalt pentru anomalii cromozomiale și unele boli monogenice. Selecția gravidelor pentru diagnosticul prenatal este efectuată de medicii-geneticieni conform indicațiilor clinice: anamneza eredocolaterală agravată, vârsta avansată a genitorilor, nașterea anterioară a copiilor cu patologie cromozomială, părinți purtători de aberații cromozomiale echilibrate sau mozaicale, markeri ecografici pentru patologia cromozomială, acțiunea factorilor mutageni asupra embrionului în primul trimestru de sarcină, nașterea anterioară a copiilor cu malformații congenitale unice sau multiple, cupluri cu avorturi spontane repetate în anamneză etc.

În cadrul consultului medico-genetic, aspectele diagnosticului prenatal trebuie discutate din timp, până la apariția gravidității. La întocmirea concluziei medico-genetice este necesar nu numai de a discuta posibilitatea diagnosticului prenatal pentru familia consultată, ci și de a concretiza spectrul persoanelor înrudite cărora le-ar fi indicat DP. Efectuarea acestor consultații în timpul sarcinii uneori este nedorită. Aceasta se explică nu numai prin lipsa reală de timp pentru efectuarea metodelor DP, ci și prin faptul că femeia însărcinată, soțul și membrii familiilor acestora, pe de o parte, nu pot aprecia corect toate aspectele pro și contra procedurilor de diagnostic prenatal, iar pe de altă parte, nu pot efectua o profilaxie pre- și postconcepțională în timp util și informativ.

Principiile și valorile bioetice devin recomandări și postulate obligatorii de urmat în activitatea de zi cu zi în cadrul diagnosticului genetic prenatal și al consultului medico-genetic în vederea eficientizării și modernizării relațiilor curative, precum și din motivul necesității racordării sistemului medical autohton la prevederile internaționale.

Diagnosticul bolilor genetice, utilizând tot spectrul de biotehnologii, se efectuează în perioada prenatală. Datorită screeningului ultrasonografic și biochimic, analizelor citogenetice și molecular-genetice, DP a devenit aplicabil în cazul a sute de patologii ereditare și malformații congenitale.

Metodele de diagnostic prenatal sunt considerate teste sigure, aplicate pe scară largă, iar specialistul, medicul-genetician, în cadrul consilierii medico-genetice, în conformitate cu imperativele bioetice, informează corect și complet, pe înțelesul probandului, rolul, avantajele, gradul de risc, indicațiile și contraindicațiile acestor investigații.

Concluzii

1. Bolile monogenice sau mendeliene sunt determinate de mutații ale unei singure gene și se transmit conform legilor eredității stabilite de Mendel.
2. Transmiterea poate fi:
 - autozomal-dominantă;
 - autozomal-recesivă;
 - X-linkată dominantă;
 - X-linkată recesivă;
 - Y-linkată (holandrică).
3. Diagnosticul bolilor monogenice presupune analiza istoriei familiale, realizarea pedigriului și utilizarea metodelor genetice moderne, precum secvențierea genetică, testele de biologie moleculară sau testele de identificare a purtătorilor.
4. Bolile monogenice pot avea manifestări clinice variabile, inclusiv:
 - penetranță incompletă;
 - expresivitate variabilă;
 - mutații de novo.
5. În unele cazuri, consangvinitatea crește riscul de apariție a bolilor recesive.
6. Deși pentru unele boli monogenice există tratamente simptomatice sau corective, pentru multe dintre ele nu există tratament curativ, accentul fiind pus pe prevenție, diagnostic timpuriu și consiliere genetică.

Subiecte de control

1. Definiți bolile monogenice și explicați de ce sunt numite „mendeliene”.
2. Enumerați și descrieți cele cinci tipuri de ereditate monogenică.
3. Care sunt principalele caracteristici clinice și genetice ale eredității autozomal-dominante? Dați exemple.
4. Explicați particularitățile eredității autozomal-recesive. Care sunt implicațiile consangvinității în acest tip de transmitere?
5. Descrieți ereditatea X-linkată dominantă. Dați exemple de boli.
6. Cum se manifestă ereditatea X-linkată recesivă? De ce băieții sunt afectați mai frecvent?
7. Ce reprezintă ereditatea Y-linkată (holandrică)? Dați un exemplu.
8. Definiți și explicați conceptele de „penetranță incompletă” și „expresivitate variabilă”.
9. Care este rolul pedigreeului în diagnosticul bolilor monogenice?
10. Ce metode moderne se folosesc pentru diagnosticul molecular al bolilor monogenice?

SINDROAMELE GENETICE

3.1. Aspecte generale privind sindroamele genetice

Majoritatea sindroamelor genetice la copii sunt diagnosticate în baza unor semne și trăsături comune ale manifestărilor clinice.

Chiar și în secolul al XXI-lea există încă deosebiri în ceea ce ține de definirea noțiunii de „sindrom”. Cel mai des, sindroamele se împart în două categorii (sau grupe):

- 1) sindroame prin definiție;
- 2) sindroame prin etiologie.

Sindromul prin definiție constituie o asociere de defecte morfologice, fiziologice, structurale și funcționale observate de autorul care a descris primul patologia, iar sindromul respectiv poartă numele acestui autor (de ex., sindromul Rubinstein-Taybi „police lat și haluce mare”, sindromul Cornelia de Lange etc.).

Sindromul prin etiologie include toate combinațiile de anomalii cunoscute produse de etiologie (mutații cromozomiale, genice și genomice: sindr. Down, Patau, Edwards; sindroamele monogenice: sindr. Lourence-Moon-Biedl, sindr. Marfan, sindr. Elers-Danlos).

Inițial, multe sindroame genetice erau descrise ca sindroame prin definiție. De exemplu, sindromul Turner era inițial recunoscut ca asocierea a patru trăsături: hipostatură, edem, gât palmat și amenoree primară la sexul feminin. Ulterior s-a constatat cauza etiologică a acestui sindrom genetic – cromatina sexuală negativă la fetițe, determinarea unui cariotip 45,X.

Caracteristicile generale ale sindroamelor genetice

1. *Afectarea multisistemică*. Manifestările clinice implică, de regulă, mai multe aparate și sisteme (cardiovascular, neurologic, musculo-scheletic etc.).
2. *Debut timpuriu*. Majoritatea sindroamelor genetice se manifestă încă în perioada neonatală sau în copilărie.
3. *Evoluție cronică și progresivă*. Fără tratament adecvat, simptomele se pot agrava în timp.

4. *Recurență familială posibilă.* În funcție de tipul de ereditate, pot exista riscuri de recurență în familie.
5. *Manifestări clinice variabile.* Același sindrom poate avea forme clinice diferite de la o persoană la alta (expresivitate variabilă).
6. *Diagnosticul necesită o abordare complexă.* Acesta include:
 - examinare clinică detaliată;
 - analize genetice: cariotip, FISH, array CGH, secvențiere genetică;
 - examinări imagistice și funcționale.

Importanța recunoașterii sindroamelor genetice

- Diagnosticul timpuriu permite efectuarea intervențiilor în timp util pentru prevenirea complicațiilor.
- Tratament și îngrijire personalizată, adaptată fiecărui pacient, chiar dacă de cele mai multe ori tratamentul este simptomatic.
- Consiliere genetică – informarea familiei asupra riscului de recurență și a posibilităților reproductive.
- Prevenția secundară și terțiară: prin monitorizare și terapie de susținere, se poate îmbunătăți calitatea vieții.

Rolul echipei multidisciplinare

Gestionarea unui sindrom genetic presupune implicarea unei echipe formate din:

- a) medic-genetician,
- b) medic-pediatru,
- c) neurolog, cardiolog, ortoped, oftalmolog (în funcție de afectare),
- d) psiholog și psihoterapeut,
- e) asistent social.

Sindroamele genetice reprezintă o categorie importantă de boli rare, dar cu impact major asupra sănătății și dezvoltării indivizilor afectați. Înțelegerea mecanismelor genetice, identificarea la timp a manifestărilor clinice și aplicarea metodelor moderne de diagnostic sunt esențiale pentru îngrijirea acestor pacienți și consilierea familiilor lor.

Sindroamele genetice sunt diagnosticate luându-se în considerare **particularitățile fenotipice.**

1. **Tegumentele:** fără patologie (obișnuite), palide, cenușii, cianotice, anomalii de culoare: depigmentare (vitiligo), hiperpigmentare (pete „cafea cu lapte”); hemangioame, melanoame, teleangiectazii, nevi, fibroame, lipoame, urticarii, atrofie, hipertrofie, hipercheratoză, elasticitate (cutis hiperelastica, hiperextensibilă), cicatrice, hipertricoză, albinism; piele subțire, fragilă, ihtioziformă, fotosenzitivitate.

2. **Țesutul subcutanat:** dezvoltat suficient, cu surplus, insuficient, cu edeme.

3. **Tonusul muscular și mușchii:** hipotonie, hipertonie, atonie, hipertrofie, hipotrofie, aplazie.

4. **Craniul:** hidrocefalie, microcefalie, macrocefalie, macroencefalie, craniosinostoza, craniostenoză, dolicocefalie, acrocefalie, oxicefalie, trigonocefalie, brachicefalie, plagiocefalie, scafocefalie.

✓ *Hidrocefalia* reprezintă un sindrom caracterizat prin creșterea cantității de lichid cefalorahidian în spațiile preformate ale creierului (ventricule cerebrale, spații subarahnoidiene) și care determină și evoluează în paralel cu creșterea perimetrului cranian.

✓ *Microcefalia* este o stare patologică caracterizată prin dezvoltarea insuficientă a craniului și a creierului.

✓ *Macrocefalia* reprezintă o anomalie congenitală caracterizată prin alungirea craniului și dezvoltarea lui exagerată în comparație cu corpul.

✓ *Macroencefalia* este creșterea exagerată a craniului și a encefalului în comparație cu corpul.

✓ *Craniosinostoza* sau *craniostoză* reprezintă deformarea craniului, produsă atunci când oasele craniului fuzionează prea devreme.

✓ *Craniostenoză* constă în sudura prematură a unui sau a mai multor oase ale cutiei craniene, care provoacă o oprire în dezvoltarea normală a acesteia.

✓ *Dolicocefalia* este o malformație de formă a craniului, caracterizată prin alungirea diametrului său anteroposterior.

✓ *Acrocefalia* reprezintă o malformație de formă a craniului, constând în aspectul ascuțit, conic al cutiei craniene.

✓ *Oxicefalia* este rezultatul unei sinostoze bicoronale, asociată frecvent cu afectarea suturii interparietale. Arcadele sprâncenoase sunt înfundate, iar fruntea este aplatizată și înclinată anormal spre înapoi, pereții laterali ai craniului suferă aceeași înclinație spre centru, culminând într-un punct bregmatic, iar unghiul frontonazal este foarte deschis, asociat constant cu exorbitism.

✓ *Turicefalia* reprezintă o diformitate a oaselor cutiei craniene, care dau aspect de turn.

✓ *Trigonocefalia* este rezultatul afectării suturii metopice. În această craniostenoză, fruntea este îngustată și triangulară, sugerând forma unei prove de corabie, și prezintă o creastă mediană de la nazion la bregmă. Lărgimea craniului este micșorată și extinsă, determinând hipotelorism.

✓ *Brahicefalia* este o conformație craniană datorată sinostozei premature a suturii coronare, ceea ce face craniul să se dezvolte numai în diametrul lateral, rămânând turtit în diametrul anteroposterior.

✓ *Plagiocefalia* este o asimetrie frontoparietală datorată sinostozei uneia dintre suturile coronale. Bosa frontală este ștearsă, orbita este înfundată și ridicată și există o bombare temporală, rădăcina nasului fiind deplasată spre partea afectată. Rezultatul acestei craniostenoze în plan morfofuncțional este o dezaxare facială, axa orbitală pierzându-și orizontalitatea, iar axa nazală – verticalitatea.

✓ *Scafocefalia* reprezintă o diformitate craniană determinată de craniostenoză congenitală prin afectarea suturii interparietale, craniul fiind micșorat în lățime și alungit.

5. **Faciesul:** obișnuit, triunghiular, plat, „de lună plină”, „de păpușă”, amimic, imobil, inexpressiv, rigid, atrofic, asimetric, leonin (mutilat, lepromatos), marfanoid, elfin, mongoloid, aplatizat, proeminent, hipoplazic, cu profil de pasăre, cu aspect de „boxer”.

6. **Fruntea:** mărime normală, formă bombată, îngustă, joasă, rotundă, cute absente, brăzdată, ridicată, mare, largă, „olimpiană”.

7. **Părul:** fără patologie, aspru, fin, subțire, fragil, alopecie (totală, parțială), mat, cârlionțat, hipertricoză, hipotricoză, hirsutism, culoare deschisă, implantare vicioasă joasă.

8. **Sprâncenele:** obișnuite, lipsă, sinofris, rotunjite, armonioase, orizontale, ridicate, lateralizate, dezordonate, rare, exuberante, hiperplazice.

9. **Genele:** stufoase, rare, obișnuite, lipsesc.

10. **Pleoapele:** fantele palpebrale mongoloide, antimongoloide, blefarofimoză, epicanthus, telecantus, ptoză palpebrală.

11. **Ochii:** anoftalmie, microftalmie, buftalmie, exoftalmie, enoftalmie, cataractă, colabomă, hipertelorism, hipotelorism, nistagmus, strabism, retinită pigmentară, coloboma irisului, sclere albastre, teleangiectazie.

12. **Urechile/pavilioanele urechilor:** anotie, poliotie, macrotie, microtie, anomalii de lobulație, fistule preauriculare, anomalii de poziție (jos sau posterior situate), fistule și papiloame periauriculare, deformarea pavilionului urechii, pavilioanele urechilor jos inserate, aplazie, hipoplazie, hiperplazie a pavilionului, urechi clăpăuge, muguri rudimentari, atrezia canalului auditiv, surditate.

13. **Obraji:** atrofie, asimetrie, hemiatrofie, hemihipertrofie a obrazilor.

14. **Nasul:** mare, proeminent, scurt, mic, „în șă”, în formă de „pară”, în formă de „cioc”, aplatizat, drept, lărgit, ascuțit, hipoplazia aripilor nazale, rădăcina nasului despicată, aripile nasului lărgite, cu fisură mediană.

15. **Filtrul:** lung, scurt, plat, adânc, șters.

16. **Cavitatea bucală și buzele:** microstomie, macrostomie, palatul dur arcuit, aplatizat, înalt, îngust, gotic, despicat, dehiscentă labiopalatină; buze groase, cărnoase, subțiri, ascuțite, egale, eversate, comisuri bucale coborâte, buză superioară proeminentă, buză inferioară proeminentă.

17. **Limba:** obișnuită, macroglosie, microglosie, brăzdată, protruzia limbii, glosoptoză, despicată, fisurată, lobulată, atrofie papilară.

18. **Mandibula:** progenie, retrogenie, macrogenie, microgenie, micrognație, macrognație.

19. **Dinții:** hipoplazie, anodonție, anomalii de număr: anodonție parțială sau totală, absența incisivilor superiori; dinte supranumerar, poliodonție; anomalii de mărime: hipodonție, oligodonție; dinți mici, mari, rari, atrofici; anomalii de poziție: dentiție mixtă, încălecați, dublați, diastemă, ectopici; anomalii de erupție, întârzierea erupției.

20. **Gâtul:** scurt, lung, palmat, pterygium colli, torticollis.

21. **Toracele:** hipoplazie, „de scut”, alungit, îngustat, scurt, pectus excavatum, carinatum, dolicoastenomie, mameloane îndepărtate (hipertelorism), mameloane hipoplastice, supranumerate (politelie), cutie toracică mică, deformări ale cutiei toracice, scolioză, lordoză, cifoză, hernii, concrescența vertebrelor, anomalii costale, coaste bifide, îngroșate.

22. **Abdomenul:** mărit, hepatomegalie, splenomegalie, hernie ombilicală, gastroschizis.

23. **Membrele:** lungi, scurte, hipoplazie, aplazie de radius, polidactilie preaxială/postaxială, ectrodactilie, brahidactilie, sindactilie, arahnodactilie, deget mare lat, oligodactilie, contracturi, picior varus equin, fracturi, dermatoglife modificate, articulații hipermobile/hipomobile, clinodactilia degetului V, pliu palmar transvers unic, picior strâmb congenital, picior plat, hemihipertrofie.

24. **Organele genitale:** conform vârstei, hipospadie, epispadie, fisura scrotului, criptorhidie (unilaterală/bilaterală), hipertrofia/hipoplazia labiilor genitale sau a clitorisului, stări intersexuale, pseudohermafroditism.

3.2. Cele mai frecvente sindroame genetice

➤ **Aganglioza congenitală intestinală** (sinonime: **megacolon congenital veritabil, boala Hirschsprung**)

Criterii minime de diagnostic: constipații persistente, agenezia ganglionilor plexurilor nervilor intermusculari și submucoși în diferite porțiuni ale intestinului.

Manifestări clinice caracteristice. afecțiunea este cauzată de absența congenitală a ganglionilor parasimpatici intramurali și a plexurilor simpatiche în diferite porțiuni ale intestinului gros. În funcție de localizarea plexurilor aganglioase, deosebim: forma *rectală* (21,9%), *recto-sigmoidală* (69,2%), *subtotală* (3,2%), *totală* (0,6%) și *segmentară* (5,1%). În ultimul caz, segmentul aganglios se află între două segmente sănătoase sau invers.

Tabloul clinic se caracterizează prin constipații persistente (100%). În 45% cazuri se constată vomă, iar în 85% – meteorism. Porțiunea intes-

tinului mai sus de segmentul lipsit de inervare se dilată enorm, pereții se hipertrofiază, formând megacolon, care poate da complicații – enterocolită și perforarea intestinului. Intoxicarea cronică cu mase fecale duce la distrofia adipoasă a ficatului. Röntgenologic se constată o îngustare a segmentului intestinal afectat, cu dilatarea fragmentului supraadiacent, reținerea substanței de contrast.

Etiologia este multifactorială. În cazul afectării unui segment scurt de intestin, riscul pentru frați este de 5%, pentru surori – de 1%. La afectarea unui segment intestinal lung, riscul pentru sibși este de 10%.

Corelarea între sexe: M 2-3: F1.

Diagnostic diferențial: megacolon funcțional, megacolon psihogen.

➤ **Atrofia nervului optic Leber** (sinonim: **neuropatie optică ereditară Leber / Leber Hereditary Optic Neuropathy – LHON**)

Criterii minime de diagnostic: scotom central, atrofia nervului optic.

Manifestări clinice caracteristice. Sindromul se manifestă prin apariția scotomului central în a doua până în a treia decadă a vieții, în general între 15 și 35 de ani. Inițial, pacientul poate observa o scădere rapidă a acuității vizuale la un ochi, urmată, de obicei, în săptămâni sau luni de afectarea ochiului contralateral.

Se constată proeminența papilei nervului optic, însoțită de edemul fasciculusului nervului optic. Pe măsură ce boala progresează, atrofia nervului optic determină transformarea papilei într-una palidă și aplatizată. Examinarea câmpului vizual relevă un scotom central caracteristic.

Pot să apară și simptome asociate, cum ar fi: cefalee, manifestări neurologice de tip insuficiență piramidală (de ex., spasticitate, reflexe exagerate), manifestări cerebelare (de ex., ataxie, tulburări de echilibru).

Etiologie. Mutația este localizată în ADN-ul mitocondrial, afectând în mod particular gena care codifică subunități ale NADH-dehidrogenazei (complexul I al lanțului respirator mitocondrial). Aceste mutații determină disfuncția mitocondrială și afectarea metabolismului energetic al celulelor nervoase, în special al fibrelor nervoase ale nervului optic.

Transmitere. Boala este moștenită pe cale maternă datorită localizării mutației în ADN-ul mitocondrial.

Evoluție. Afectarea vizuală este, de regulă, ireversibilă, cu pierdere rapidă a acuității vizuale centrale, dar unele cazuri pot prezenta recuperare parțială în timp.

➤ **Sindromul adrenogenital**

Criterii minime de diagnostic: virilizare progresivă, dezvoltare somatică accelerată, majorarea excreției hormonilor cortexului suprarenalelor.

Manifestări clinice caracteristice. Sunt descrise cinci forme clinice ale afecțiunii, care se deosebesc prin defectul biochimic al steroidogenezei: deficitul 21-hidroxilazei, deficitul 11 β -hidroxilazei, deficitul 17 α -hidroxilazei; deficitul 20, 22-desmolazei, deficitul 3 β -hidroxistteroid dehidrogenazei. Cele mai frecvente două forme clinice sunt:

1) Sindromul adrenogenital cu pierdere de sare sau fără aceasta (deficitul 21-hidroxilazei), sau pseudhermafroditismul feminin.

Aceasta este cea mai frecventă formă de hiperplazie a cortexului suprarenalelor. Deficitul de 21-hidroxilază duce la tulburarea formării deoxycorticosteronului și 11-dezoxicortizolului. Biosinteza androgenilor nu este dereglată, ceea ce duce la sinteza lor exagerată încă intrauterin. La fetele nou-născute se constată un grad diferit de masculinizare: de la hipertrofia moderată a clitorisului până la concreșterea completă a plicii labioscrotale, cu formarea prostatei, scrotului, penisului, cu fisura uretrei. Organele sexuale interne sunt formate corect, cariotipul 46,XX. Se constată o hiperpigmentare a regiunii perimamelonare și genitale. La băieți, simptomele clinice de bază sunt dezvoltarea sexuală timpurie și hipostatura, legată de închiderea prematură a zonelor de creștere a epifizelor. În cazul unui deficit incomplet de 21-hidroxilază, nivelul electrolitic, nivelul cortizolului și aldosteronului este în limitele normei. În lipsa totală a deficitului de 21-hidroxilază (forma cu pierdere de sare), manifestările clinice caracteristice sunt: voma, tahicardia, dehidratarea, hiponatriemia, hipercaliemia. Această simptomatologie poate simula clinica pilorostenozei congenitale. În toate cazurile se constată majorarea în urină a nivelului de 17-chetosteroizi și pregnantiol.

2) Sindromul adrenogenital cu hipertensiune arterială (deficit de 11 β -hidroxilază). La baza acestui tip de sindrom adrenogenital stă de-

ficitul de 11 β -hidroxilază, ce contribuie la conversia 11-dezoxicortizolului în cortizol (biosinteza glucocorticoizilor) și dezoxicorticosteronului în corticosteron (biosinteza mineralocorticoizilor). Clinic se manifestă prin virilizare progresivă și, în unele cazuri, prin hipertensiune arterială. La femei se constată hipertrofia clitorisului, concreșterea pliilor labioscrotale, cu formarea scrotului. Dezvoltarea organelor sexuale interne este în limitele normei. La băieți se atestă pigmentația scrotului. Datele de laborator determină majorarea excreției cu urina a 17-oxicorticosteroidilor și 17 hidroxicorticosteroidilor, micșorarea nivelului de cortizol și de aldosteron în sânge.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv. Gena este localizată pe 6p21.3 (deficit de 21-hidroxilază).

Diagnostic diferențial: alte forme de insuficiență a hormonilor cortexului suprarenalelor.

➤ **Sindromul Alport** (sinonim: **nefrită congenitală cu surditate**)

Acest sindrom a fost descris pentru prima dată de A. Alport.

Criterii minime de diagnostic: hematurie, proteinurie, hipoacuzie.

Manifestări clinice caracteristice. Simptomele de bază sunt hematuria (100%), proteinuria (70-80%), bacteriuria. Funcția rinichilor, de regulă, nu suferă. La bărbați, afecțiunea decurge mai grav, deseori se dezvoltă insuficiența renală. Se constată anomalii de dezvoltare a rinichilor: rinichi dublu, curbură incompletă, îngustarea ureterului în apropierea bazinetului. În 50% cazuri (mai des la băieți) se constată o hipoacuzie neurosenzomotorie. 15% din pacienți prezintă anomalii de dezvoltare ale ochilor: lenticonus anterior sau posterior, sferofachie, cataractă congenitală. La rudele bolnavilor se determină patologie izolată a rinichilor și a sistemului auditiv.

Se consideră că există șase forme clinice ale sindromului Alport:

1) s. Alport forma clasică, juvenilă autozomal-dominantă cu surditate; 2) s. Alport X-linkat recesiv cu surditate; 3) s. Alport al adultului, X-linkat recesiv, cu surditate; 4) s. Alport al adultului, X-linkat recesiv, fără surditate și alte defecte; 5) s. Alport autozomal-dominant, cu surditate și trombocitopenie; 6) s. Alport juvenil, autozomal-recesiv, cu surditate.

Mod de transmitere: A-D, X-linkat D, posibil A-R. În cazul X-linkat D, se determină mutații pe gena COL4A5, localizată pe Xq22.

Diagnostic diferențial: nefropatie ereditară fără surditate, hematurie familială benignă, nefronoftiză.

➤ **Sindromul Alstrom**

A fost descris de C. Alstrom în anul 1959.

Criterii minime de diagnostic: degenerație pigmentară a retinei, obezitate, diabet zaharat, nefropatie.

Manifestări clinice caracteristice. În primul an de viață apare nistagmusul și fotofobia, retinita, diminuarea acuității vizuale periferice, care progresează și către vârsta de 7 ani poate duce la cecitate; este posibilă și cataracta. Obezitatea apare timpuriu, în primii ani de viață. După perioada pubertară apar semne clinice ale diabetului zaharat insulino-independent și nefropatia, care duce la insuficiență renală. Dezvoltarea sexuală este normală, doar prin biopsia testiculelor se determină aplazia celulelor germinale, scleroza canaliculelor testiculare. Nivelul gonadotropinelor în urină este majorat. Intelectul, de regulă, este păstrat.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: sindromul Barde-Bidlle, sindromul Klein.

➤ **Sindromul Angelman (sinonim: sindromul „păpușii fericite”)**

A fost descris pentru prima dată de H. Angelman în anul 1965.

Criterii minime de diagnostic: deficiență mintală profundă, reținere în dezvoltarea cognitiv-verbală, convulsii, mers caracteristic, râs nemotivat.

Manifestări clinice caracteristice. Retardul dezvoltării psihomotorii se întâlnește în 100% cazuri, iar ulterior se dezvoltă deficiența mintală profundă, retardul verbal pronunțat. Este caracteristică ataxia, mersul neobișnuit (al păpușii mecanice), accese de râs nemotivat, ușor provocabile și spontane.

Manifestările neurologice includ convulsii, majorarea reflexelor osteotendinoase, hipotonia musculară, uneori mișcări stereotipe ale mâinilor.

Sunt caracteristice microbrahicefalia, progenia, macrostomia, anomaliiile de poziție a dinților, cu spații interdentare largi, strabism conver-

gent. Bolnavii scot des limba din cavitatea bucală. Este posibilă hipopigmentarea pielii și a părului. Pronosticul pentru viață este favorabil.

Mod de transmitere: se presupune cel autozomal-recesiv. Majoritatea cazurilor sunt sporadice. A fost demonstrată existența imprintin-gului genomic. S-a constatat microdeleția 15q11-q13 de origine maternă sau disomia uniparentală (paternă).

Diagnostic diferențial: sindromul Retta.

➤ **Acondroplazia** (sinonim: **condrodistrofie**)

Criterii minime de diagnostic: nanism neproportional din contul micșorării porțiunilor proximale ale extremităților, manifestări röntgenologice caracteristice.

Manifestări clinice caracteristice: talie joasă caracteristică (la naștere – 46-48 cm, la adulți – 120-130 cm), craniu mare cu occiput proeminent, puntea nasului aplatazată (nas în formă de șa), prognatism la adulți. Membrele superioare și cele inferioare se scurtează în lungime din contul porțiunilor proximale, mâinile sunt late și scurte, degetele poziționate în formă de trident, deseori se constată izodactilia, lordoză lombară pronunțată. Copiii întârzie în dezvoltarea psihomotorie, deficiență mintală nu se constată. Röntgenologic se determină o disproporționalitate între porțiunea cerebrală și cea facială, scurtarea bazei craniului, micșorarea foramenului occipital. Oasele tubulare sunt scurte și îngroșate; micul bazin caracteristic, deformat.

Incidența în populație este de 1 : 100.000.

Mod de transmitere: autozomal-dominant, 80% cazuri sunt cauzate de mutații de novo.

Diagnostic diferențial: diferite tipuri de acondrogeneză.

➤ **Sindromul Basan** (sinonime: **displazie ectodermală cu hipotricoză, hipohidroză, anomalie dentară și dermoglică caracteristică**)

Criterii minime de diagnostic: hipohidroză, hipotricoză, pliu palmar transvers unic, displazia unghiilor.

Manifestări clinice caracteristice: manifestări de bază – uscăciunea pielii și a mucoaselor, unghii scurte cu striții îngroșate longitudinale, pliu palmar transvers unic, hipotricoză, hipohidroză. Părul, sprâncenele și

genele sunt rare de la naștere. Cantitatea glandelor sudoripare este micșorată, conjunctiva ochilor este uscată, deseori se dezvoltă conjunctivita. Nasul, de regulă, este îngust, cu hipoplazia aripilor nasului, filtrul nazolabial lung, buza superioară subțire. Dinții se distrug de timpuriu și cad.

Mod de transmitere: autozomal-dominant.

Diagnostic diferențial: displazia ectodermală hidrotică, displazia ectodermală anhidrotică; discheratoza congenitală.

➤ **Sindromul Bardet-Biedl**

A fost descris de G. Bardet în 1920 și de A. Biedl în 1922.

Criterii minime de diagnostic: obezitate, hipogonadism, deficiență mintală, degenerarea pigmentară a retinei, polidactilie.

Manifestări clinice caracteristice. Sunt specifice toate cele cinci criterii descrise, dar acestea se întâlnesc concomitent în mai puțin din jumătate de cazuri. De regulă, sunt prezente 3-4 simptome de bază (forma incompletă a sindromului). Cel mai des se determină degenerarea pigmentară a retinei (90%). La oftalmoscopie se observă depunerea pigmentului la periferia retinei și în regiunea papilei nervului optic. Degenerarea progresivă a retinei duce la cecitate nocturnă și ambliopie. Către vârsta de 20 de ani, 75% din pacienți orbec. Sunt descrise și alte anomalii de dezvoltare a ochilor: degenerare maculară, cataractă, miopie, atrofia nervilor optici, nistagmus și microftalmie.

Obezitatea se întâlnește în 91% cazuri, se manifestă începând cu primul an de viață și progresează odată cu vârsta. În 86% cazuri se determină o deficiență mintală. Polidactilia postaxială se constată la 75% din pacienți și, de regulă, este asociată cu sindactilie și brahidactilie. Alte anomalii scheletice sunt microcefalia, brahicefalia și oxicefalia. Hipogonitalismul se constată în 66% cazuri și mai des este diagnosticat la persoanele de sex masculin. La băieți se manifestă prin hipoplazia organelor sexuale externe, hipospadie și criptorhidie, uneori se constată anoamlii de dezvoltare a scrotului; la bărbații adulți – impotență. La femei se atestă o întârziere în dezvoltarea sexuală, atrezia vaginului, uter bicorn și sept vaginal, hipoplazia ovarelor, oligo- și amenoree. Este caracteristică patologia rinichilor (displazia, chisturi, nefroscleroză, glomerulonefrită, pielonefrită). Sunt descrise MC de cord.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: sindromul Alstrom, sindromul Lurens-Moon; sindromul Prader-Villi; sindromul Usher, acrocefalopolisindactilia.

➤ **Sindromul Beckwith-Wiedemann** (sinonime: **sindromul cu omfalocele, macroglosie, gigantism; sindromul EMG – exomfal, macroglosie, gigantism**)

Prima dată a fost descris în a. 1964 de către H. Wiedemann și J. Beckwith.

Criterii minime de diagnostic: macroglosie, hernia funiculului ombilical, macrosomia, striatii pe uvula urechii, hipoglicemie.

Manifestări clinice caracteristice. Cel mai frecvent se întâlnesc macroglosia și omfalocelul (hernia ombilicală), mai rar – dehiscența mușchilor dreپți abdominali. Macrosomia cu majorarea masei musculare și a țesutului adipos subcutanat se constată de la naștere (lungimea nou-născuților cu sindr. Beckwith-Wiedemann depășește 52 cm, iar greutatea la naștere – 4 kg) sau de dezvoltă postnatal. Uneori se întâlnește microcefalie moderată, hidrocefalie, occiput proeminent, hipoplazia maxilarului și hiperplazia relativă a mandibulei, exoftalmie, hipoplazia relativă a orbitei. Unul dintre semnele caracteristice sunt striatiile verticale pe uvula urechii. Deseori se determină hemihipertrofie și nevi pigmentari. Se constată visceromegalie (hepatomegalie, nefromegalie, pancreatomegalie, mai rar – cardiomegalie), de asemenea hiperplazia uterului, a vezicii urinare, clitorisului, timusului. Microscopic în pancreas se determină hiperplazia celulelor insulelor Langherhans, în rinichi – blastoma nefrogenă, în suprarenale – majorarea vădită a celulelor și a nucleilor.

Dintre alte manifestări menționăm: uter bicorn, criptorhidie, hernie diafragmală, divizare incorectă a lobulilor pulmonari, defectul septului interventricular, splina suplimentală; dereglări de osificare prematură – dilatarea metafizelor oaselor tubulare lungi, îngustarea inelară a diafizelor. Este posibilă dezvoltarea unei stări imunodeficitare. În 5% cazuri se dezvoltă tumori maligne (tumoarea Wilms, cancerul suprarenalelor).

Se constată policitemie, hipoglicemie (foarte caracteristică îndeosebi nou-născuților), hiperlipidemie, hipercolesterolemie, hipocalciemie.

Dezvoltarea intelectuală, de regulă, corespunde vârstei; uneori se atestă deficiență mentală moderată, legată de hipoglicemie.

Mod de transmitere: autozomal-dominantă, uneori – microdeleții cromozomiale: 11pter-p15.4.

Diagnostic diferențial: deficitul iodului/tirozinei, deiodinazei; omfalocelul, hipoglicemia congenitală familială.

➤ **Sindromul Borjeson-Forssman-Lehmann**

A fost descris pentru prima dată de către M. Borjeson și coaut. în anul 1961.

Criterii minime de diagnostic: deficiență mentală severă, hipogonadism, macrotie.

Manifestări clinice caracteristice. De la naștere se constată o hipotonie musculară, retard pronunțat cognitiv-verbal, retard psihomotor – copiii încep să meargă la vârsta de 4-5 ani. Sunt caracteristice: retardul fizic, talia joasă, obezitatea moderată (cu vârsta se micșorează), deficiența mentală gravă, întârzierea evidentă în dezvoltarea verbală.

Dismorfismele craniofaciale includ microcefalie, facies caracteristic cu sprâncene proeminente, macrotie, ptoză. Se constată nistagmus, diminuarea acuității vizuale ca urmare a afectării retinei și a nervilor optici; micropenie, criptorhidie, întârzierea apariției caracterelor sexuale secundare, hipogonadism hipogonadotropinic. Röntgenologic se constată îngroșarea oaselor craniului, scolioză moderată sau cifoză, anomalii ale coloanei vertebrale, lărgirea metafizelor oaselor tubulare lungi și oaselor mâinii, hipoplazia falangelor distale și medii.

Mod de transmitere: X-linkat recesiv.

Diagnostic diferențial: sindroamele Prader-Willi, Koffin-Louri, Bardet-Biedl.

➤ **Sindromul Cornelia de Lange**

Descris pentru prima dată de C. de Lange în anul 1933.

Criterii minime de diagnostic: retard în dezvoltarea psihomotorie, microcefalie, sinofrizis, filtru alungit, aripile nasului întoarse în exterior, buza superioară subțire, micromielie, hipertricoză, retard fizic.

Manifestări clinice caracteristice: microbrahicefalie (93%), deformarea pavilioanelor urechilor (58%), sinofrizis, (99%), sprâncene în-

guste, gene luni și întoarse (100%), nasul mic cu nările largi (100%), atrezie coanală, filtru lung proeminent (94%), microgenie (97%), buza superioară subțire (94%), gura în formă de semilună (94%), palatin înalt arcuat (86%), uneori dehiscența palatinului. Sunt descrise anomalii ale ochilor: miopie, microcornee, astigmatism, atrofia și colaboma nervului optic, strabism.

Dintre malformațiile caracteristice menționăm malformațiile reducționale ale membrelor, acromicria (93%), limitarea mobilității articulațiilor cotului (64%), focomelia și oligodactilia (30%), clinodactilia degetului V (69%); mai rar – hipoplazia osului ulnar, scurtarea oaselor metacarpiene I. Deseori se constată hipertricoză (78%), piele marmorată (60%), hipoplazia mameloanelor (55%). Toți pacienții întârzie în dezvoltarea fizică, prezintă deficiență mintală profundă, hipertonie musculară, la 74% se atestă voce subțire, la 20% – convulsii. Sunt descrise malformații ale organelor interne: MC de cord (17%), în cazuri izolate – polichistoză renală, hidronefroză, dublarea sau încurbarea incompletă a intestinului, pilorostenoză, hernii inghinale și diafragmale, criptorhidie (73%), hipoplazia organelor sexuale externe (la băieți – 57%); infecții recidivante tipice.

Se deosebesc două variabilități fenotipice ale sindromului Cornelia de Lange:

1. Forma *clasică*: hipoplazie prenatală pronunțată, deficiență mintală și fizică pronunțată, însoțite de malformații congenitale de dezvoltare.

2. Forma *benignă*, care este însoțită de dismorfisme craniofaciale similare și anomalii scheletice minore, retard psihomotor liminar, malformațiile congenitale lipsesc.

Incidența în populație este de 1 : 12.000.

Corelația dintre sexe: M1:F1.

Mod de transmitere: nu este cunoscut. Majoritatea cazurilor sunt sporadice. La unii pacienți se determină unele aberații microstructurale la nivelul cromozomului 3q26.3.

Diagnostic diferențial: sindromul Coffin-Siris.

➤ **Sindromul Costello**

Criterii minime de diagnostic: talie joasă, surplus de piele pe gât, mâini și picioare; păr cârlionțat, facies caracteristic, deficiență mintală.

Manifestări clinice caracteristice: dismorfism craniofacial – macrocefalie, urechi jos inserate, rotate în jos, epicantus, nas aplătizat în formă de șa, buze îngroșate. Gâtul este scurt, limitarea mișcărilor în articulațiile cotului, falangele distale groase, surplus de piele, pliuri cutanate profunde pe pielea mâinilor și pe plante, hiperpigmentare cutanată, părul rar și cârlionțat. Se constată retard fizic postnatal, deficiență mintală, MC de cord; papilomatoză în regiunea gurii și a nasului.

Mod de transmitere: se presupune că este autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: leprechaunism.

➤ **Sindromul Coffin-Lowry**

A fost descris pentru prima dată în anul 1966 de către G. Coffin.

Criterii minime de diagnostic: ochi antimongoloizi, nas în formă de ceapă, talie joasă, degete conice, deficiență mintală.

Manifestări clinice caracteristice: dismorfism craniofacial caracteristic, frunte patrulateră, arcurile supraorbitale proeminente, ochii antimongoloizi, hipertelorism, surplus de țesut periorbital, puntea nasului lată, aripile nasului larg deschise; buzele groase, proeminente; gura deschisă, prognatism, urechi clăpăuge; mâinile mari, moi, hipermobile, groase, degetele mâinii conice. Sistemul osos: cutie toracică scurtă, scolioză toracolumbară, picior plat, talie joasă. Röntgenologic se evidențiază îngroșarea oaselor faciale, cifoscolioză, spații intervertebrale scurte, scurtarea oaselor tubulare lungi, coxa valga.

Este caracteristică deficiența mintală, iar coeficientul de inteligență, de regulă, este mai mic de 50.

Mod de transmitere: X-linkat dominant, cu manifestări mai exprimate la bărbați și mai puțin pronunțate la femei. Gena este localizată pe Xp22.2-p22.1.

Diagnostic diferențial: sindromul Coffin-Siris.

➤ **Sindromul Coffin-Siris (sinonim: sindromul degetului cinci)**

A fost descris pentru prima dată de G. Coffin și E. Siris în 1970.

Criterii minime de diagnostic: trăsături faciale caracteristice, hipoplazia sau aplazia degetului V și a unghiilor la degetele picioarelor.

Manifestări clinice caracteristice: retard fizic intrauterin, hipotonie musculară moderată sau pronunțată, microcefalie neînsemnată, facies caracteristic, sprâncene groase, buze groase, deficiență mintală, de regulă – profundă.

Sunt caracteristice: hipoplazia sau lipsa degetului V și a unghiilor degetelor de la picioare (unghiile degetelor de la mâini sunt mai puțin hipoplaziate), hiperlaxitate ligamentară și articulară cu subluxația osului radial în articulația cotului. La bolnavi, părul rar se asociază cu hirsutism generalizat. Dintre alte manifestări clinice menționăm: hipotelorism, ptoză, noduli preauriculari, hemangiom, criptorhidie, scolioză, gât scurt, MC de cord, antebraț scurt, anomalii de dezvoltare a vertebrelor, dehiscenta palatinului, hidrocefalie. Röntgenologic – coxa valga, hipoplazia claviculelor și a patelei, întârzierea dezvoltării sistemului osos.

Mod de transmitere: nu este cunoscut. Toate cazurile descrise au fost sporadice.

Diagnostic diferențial: sindromul Cornelia de Lange, trisomia parțială 9p, sindromul fetal hidantoinic.

➤ **Sindromul Cohen**

Acest sindrom a fost descris în anul 1973 de către M. Cohen.

Criterii minime de diagnostic: hipotonie musculară, obezitate, incisivii proeminenți.

Manifestări clinice caracteristice. Semnele de bază ale sindromului sunt greutatea redusă și talia mică la naștere (61%), hipotonie musculară (90%), retard în dezvoltarea psihomotorie (96%), deficiență mintală, microcefalie nepronunțată (61%), obezitate.

Facies caracteristic: poziție antimongoloidă a ochilor (52%), puntea nasului înaltă (94%), filtrul scurt (90%), gura deschisă (84%), incisivi proeminenți (56%), hipoplazia mandibulei (81%), microgenie (97%); manifestările din partea ochilor includ: miopie, strabism, microftalmie, colaboma irisului.

Măinile și picioarele sunt înguste (90%), cu oasele metacarpiene și metatarsiene îngustate, degetele lungi, subțiri, hipoplazia tenarului și hipotenarului.

Sunt caracteristice: hiperlaxitatea ligamentară (58%), hiperlordoza lombară, scolioza și cifoza (41%), coxa valga (35%), sindactilia (35%), fisura sandaliformă.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: sindromul Bardet-Biedl.

➤ **Displazia craniocarpotarsală** (sinonime: **sindromul Freeman-Sheldon, sindromul feței șuierătoare**)

Acest sindrom a fost descris în 1938 de către E.A. Freeman și J.H. Sheldon.

Criterii minime de diagnostic: microstomie, hipoplazia aripilor nasului, devierea ulnară a degetelor mâinii, contracturi multiple ale articulațiilor.

Manifestări clinice caracteristice. Semnele de bază ale sindromului sunt defectele de dezvoltare a feței și a sistemului osteomuscular. Dismorfism craniofacial: hipertelorism, enoftalmie, epicantus, strabism convergent, blefarofimoză, nas mic cu căile nazale înguste și aripile nasului hipoplaziate, filtru lung, buză superioară mică, microgenie. Manifestările descrise îi conferă bolnavului un aspect caracteristic de „om care șuieră”. Palatinul este înalt, limba este mică. Dintre anomaliile scheletice menționăm: scolioza, luxațiile articulațiilor coxofemorale, contracturile flexorii multiple ale articulațiilor mari, campodactilia, piciorul strâmb congenital. Modificările röntgenologice caracteristice: deviere ulnară a degetelor mâinii, care nu este legată de modificările oaselor, ci de afectarea nervului ulnar sau de neuronul motor corespunzător. Malformațiile congenitale de dezvoltare a organelor interne nu sunt caracteristice.

Dezvoltarea intelectuală, de regulă, corespunde vârstei, se constată un retard fizic nepronunțat. Pronosticul pentru viață nu este modificat.

Mod de transmitere: autozomal-dominant. Se presupune și existența formelor autozomal-recesive.

➤ **Craniosinostoza**

Criterii minime de diagnostic: dismorfism craniofacial, formă anormală a craniului.

Manifestări clinice caracteristice: concreștere prematură a suturilor craniene, care cauzează asimetrie (plagiocefalie) și deformarea craniului. Cel mai des se întâlnește scafocefalia (craniu lung și îngust, cu frunte proeminentă și occiput) ca urmare a concreșterii timpurii a suturii sagitale; turicefalie (craniu în formă de turn) și brahicefalie.

Mod de transmitere: A-D. Posibil și A-R. Gena formei A-D este localizată pe 7p21.3-p21.2

Diagnostic diferențial: dizostoza craniofacială;acrocefalosindactilia.

➤ **Hipoplazia dermică focală (sinonim: sindromul Goltz)**

Afecțiunea a fost descrisă în anul 1962.

Criterii minime de diagnostic: atrofia locală a pielii.

Manifestări clinice caracteristice: porțiuni vaste liniare sau în formă de plasă, cu subțierea pielii și extravazarea țesutului adipos subcutanat (100%), lipsa completă a pielii pe unele porțiuni; striații pigmentare sau de depigmentare, teleangiectazii; papiloame pe buze, gingii, baza limbii, în vagin. Papiloamele se întâlnesc, de asemenea, în regiunile inghinală, subaxială și periombilicală. Afectarea pielii poate trece câteva stadii: inflamatorie, de descumare, buloasă, de urticarie (stadiul eritemului exprimat). Se constată hipercheratoză foliculară, modificări papuloase, păr rar și fragil, lipsa sau distrofia unghiilor.

Defectele scheletice includ: talie joasă, microcranie, cifoasă, scolioză, contopirea și sacralizarea vertebrelor, dehiscentă latentă a coloanei vertebrale, asimetrie facială, a cutiei toracice și a extremităților (oligodactilie, polidactilie, ectrodactilie, sindactilie, simfalangie, campodactilie, clinodactilie, deformație valga), osteoporoză generalizată.

Dintre alte manifestări menționăm: anoftalmia, microftalmia, hipertelorismul, aniridia, nistagmusul, strabismul, heterocromia și colaboma irisului, sclerele albastre, subluxația de cristalin, colaboma retinei și a nervului optic, depigmentarea și/sau hiperpigmentarea irisului, ectropionul pleoapei, ptoza, obturarea canalului lacrimar, nede dezvoltarea

mandibulei, anomaliile dentare, microdontia, displazia și agenezia dinților, anomaliile de poziție a dinților, defectele emailului și caria, dehiscenta buzei, palatinul înalt arcuat, defectele papilelor alveolare, dehiscenta mediană a limbii, frenulum dublu, hemihipoplazia limbii, hipertrofia gingiilor. Sunt descrise și următoarele: hipoplazia aripilor nazale, urechi proeminente asimetrice, concrescențe preauriculare, surditate mixtă, fistule cervicale, dehiscenta mușchilor dreپți ai abdomenului, hernii inghinale și ombilicale, MC de cord, a rinichilor și ureterului.

Deficiența mintală este caracteristică.

Mod de transmitere: X-linkat recesiv, letal pentru băieți.

Diagnostic diferențial: poichilodermia congenitală, sindromul incontinenței pigmentare, sindromul nevilor epidermici.

➤ **Displazia diastrofică** (sinonim: **sindromul nanismului diastrofic**)

Afecțiunea a fost descrisă de M. Lami și P. Maroteaux în anul 1960.

Criterii minime de diagnostic: talie joasă, microcefalie, contracturi ale articulațiilor, picior strâmb congenital, deformarea și îngroșarea pavilioanelor urechilor.

Manifestări clinice caracteristice: retard de dezvoltare prenatală, intrauterină; microcefalie, contracturile articulațiilor coxofemorale și ale genunchilor, picior strâmb congenital bilateral.

În primele zile ale vieții apare inflamarea pavilioanelor urechilor, după care la 80% din pacienți acestea rămân îngroșate și deformate. În 25% cazuri se constată dehiscenta palatinului. Intelectul este păstrat. La examenul radiologic se determină scolioză, contractura și deformarea oaselor tubulare lungi, sunt prezente numeroase subluxații și luxații în articulațiile cotului, coxofemorale și ale genunchiului. Semnele clinice constante sunt: deformarea oaselor carpiene și metacarpiene, scurtarea falangelor degetelor mâinii și piciorului.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: artrogripoza, acondroplazia.

➤ **Sindromul Dubowitz**

Sindromul a fost descris pentru prima dată în anul 1965 de către V. Dubowitz.

Criterii minime de diagnostic: retard prenatal și postnatal în dezvoltarea fizică, microcefalie, facies neobișnuit, afectarea eczematosă a pielii.

Manifestări clinice caracteristice: hipotrofie la naștere; retardul fizic se menține pe parcurs, deși predomină deficitul ponderal. Sunt caracteristice: voma, inapetența, diareea. Semn caracteristic obligatoriu: microcefalie progresivă.

Dismorfismul craniofacial include: frunte oblică, hipoplazia arcurilor supraorbitale, nas în formă de șa, ptoză, deseori unilaterală, epicantus, telecantus, blefarofimoză, micrognatie, palatin înalt sau dehiscenta palatinului. Vocea deseori este răgușită, aspră. Părul și sprâncenele sunt rare. Se constată tulburarea erupției dentare și carie multiplă. Un semn de diagnostic important este descuamarea pielii, mai mult pe față și pe suprafețele flexorii ale membrelor, des confundată cu eczema. Dintre alte semne caracteristice menționăm: clinodactilia, piciorul plat congenital, criptorhidia și hipospadia, hipoplazia organelor sexuale externe. Malformațiile de dezvoltare a organelor interne nu sunt caracteristice. Copiii se dezvoltă intelectual.

Mod de transmitere: A-R.

Diagnostic diferențial: sindromul Sechel, sindromul fetopatiei alcoolice, sindromul Bloom.

➤ Hemihipertrofia

Criterii minime de diagnostic: asimetrie corporală.

Manifestări clinice caracteristice. Gradul hipertrofiei variază de la majorarea în dimensiuni a unei jumătăți a corpului până la hemihipertrofie segmentară sau parțială, cu mărirea unor părți ale corpului. Uneori se poate constata hemihipertrofie încrucișată. Se hipertrofiază nu doar pielea, țesuturile moi și sistemul osteomuscular, ci și organele interne ale hemicorpului afectat. Modificări specifice ale indicilor de laborator nu se constată. În cadrul cercetărilor röntgenologice se constată osificare prematură, mărirea organelor interne în dimensiuni.

În aproximativ 20-30% din cazuri se constată nevi pigmentari, hemangioame, deficiență mintală, anomalii de dezvoltare a sistemului urogenital. Pacienții sunt predispuși către tumori renale (tumoarea Williams), ale cortexului suprarenalelor și ale ficatului (la vârsta fragedă).

➤ Hidrocefalia

Criterii minime de diagnostic: majorarea creierului în dimensiuni, lărgirea ventriculelor cerebrale.

Manifestări clinice caracteristice. În 30% cazuri, majorarea creierului în dimensiuni se observă de la naștere, în 50% cazuri – peste trei luni după naștere. Se constată subțierea și dehiscența oaselor craniene, rețeaua venoasă subcutanată este exprimată, proeminarea și pulsația fontanelor, disproporție în partea facială și cea din spate a craniului, facies mic și porțiunea craniană mare. Părul de pe cap este rar.

Creșterea tensiunii intracerebrale este însoțită de simptomatologie neurologică: vomă, strabism, pareză spastică cu majorarea reflexelor osteotendinoase. Este caracteristică deficiența mintală. La fundul de ochi se observă semne de stază venoasă și edem al papilei nervului optic. În cazul deformăției oaselor craniene pot să apară semne de compresie cerebelară, a trunchiului cerebral și a părții superioare a măduvei osoase, patologie a nervilor cranieni, tulburări de motricitate și coordonare, nistagmus. La pneumoencefalografie se constată majorarea ventriculelor creierului. În 99% cazuri, hidrocefalia congenitală este determinată de tulburări de circulație a lichidului cefalorahidian (LCR). Există hidrocefalie *internă* și hidrocefalie *externă*. În cazul hidrocefaliei interne, lichidul cefalorahidian se colectează în sistemul ventricular, îndeosebi în ventriculele laterale, iar în cea externă – în spațiul subdural.

Tulburările de circulație a LCR poate fi cauzată de stenoza sau atrezia apeductului Silvi, atrezia foramenului Luschka și a foramenului Magendie, anomalii ale bazei craniului.

Atrezia foramenelor Luschka și Magendie este însoțită de anomalia Dandy-Walker (hidrocefalie internă, aplazia ventriculară totală sau parțială). La autopsie se constată atrofia substanței albe a emisferelor și tulburarea citoarhitectonicii cortexului cerebral. Etiologia este multifac-

torială. În unele cazuri se atestă embriopatii și fetopatii (toxoplasmoză, citomegalovirus, listerioză). În cazul hidrocefaliei izolate, riscul de recurență este de 2-3%.

➤ **Nanismul hipofizar, de tip Laron** (sinonime: **nanism familial cu majorarea nivelului hormonului de creștere imunoreactiv în plasmă; nanism pituitar, de tip II**)

Criterii minime de diagnostic: nanism proporțional, majorarea nivelului hormonului de creștere, lipsa reacției la hormonul de creștere, deficitul receptorilor hormonului de creștere.

Manifestări clinice caracteristice. Copiii se nasc cu un retard neînsemnat în creștere și greutate normală; retardul proporțional în creștere apare la vârsta fragedă. Se constată o disproporționalitate în scheletul craniofacial din contul hipoplaziei mandibulei superioare și celei inferioare, nas în formă de șa. Măinile și picioarele nu sunt mari. Este descrisă fragilitatea, distrofia și distrugerea timpurie a dinților. Părul este rar, crește greu. Sunt caracteristice: supraponderalitatea, glasul subțire, retardul în dezvoltarea sexuală, dezvoltarea lentă a funcțiilor motorii și necorespunderea vârstei dezvoltării osoase cu vârsta din buletin. Dezvoltarea intelectuală, de regulă, este în limitele normei. Se constată un nivel majorat al hormonului de creștere imunoreactiv, hipersensibilitate la insulină, hipoglicemie spontană.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv. Gena se localizează pe 5p13-p12.

Diagnostic diferențial: deficitul izolat al hormonului de creștere, panhipopituitarismul, nanismul proporțional de altă etiologie.

➤ **Nanismul de tip Levi** (sinonim: **nanism și nas mic în formă de șa**)

Criterii minime de diagnostic: greutate mică la naștere, retard în creștere, nas mic, constituție hiperstenică.

Manifestări clinice caracteristice. În cazul unei nașteri la termen, copiii au o greutate mică la naștere. Manifestări caracteristice: retard în creștere, constituție hiperstenică, nas cârn, brahicefalie. De asemenea, se întâlnesc hernii inghinale, criptorhidie.

Corelarea între sexe: B1 : F1.

Mod de transmitere: posibil autozomal-dominant și autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: alte forme de nanism cu greutate mică la naștere.

➤ **Sindromul Niemann-Pick** (sinonim: **sfingomielolipidoză**)

Acest sindrom a fost descris pentru prima dată de Niemann în 1914, apoi de L. Pick în 1926.

Criterii minime de diagnostic: hepatosplenomegalie – acumularea de sfingomielină în celulele reticuloendoteliale și în alte celule.

Manifestări clinice caracteristice. Se evidențiază câteva forme ale afecțiunii, care se diferențiază clinic prin debutul, evoluția bolii, gravitatea manifestărilor neurologice și viscerale, având un substrat genetic diferit. Manifestările clinice comune pentru toate formele sunt: mărirea în dimensiuni a ficatului și a splinei, mărirea generalizată în dimensiuni a ganglionilor limfatici. De regulă, se constată semne de hipsplenism. Manifestările neurologice (care lipsesc în forma viscerală a afecțiunii – tipul B) includ: retard în dezvoltarea psihomotorie, ataxie, convulsii, micșorarea tonusului muscular și abolirea reflexelor osteotendinoase. La unii pacienți, examenul fundului de ochi denotă semnul „sâmburelui de vișină”. Uneori, pe piele sunt constatate xantoame nodulare mici. Modificările metabolismului în boala Niemann-Pick sunt determinate de micșorarea activității sfingomielinazei acide, ceea ce duce la tulburări ale catabolismului sfingomielinei și la acumularea acesteia în celule.

Tipul A (forma clasică infantilă) constă în jumătate din cazuri, se manifestă prin hepatosplenomegalie pronunțată, retard în dezvoltarea fizică și intelectuală, tulburări neurologice grave. Primele manifestări clinice se constată începând cu primele luni de viață. Majoritatea copiilor decedează până la vârsta de trei ani.

Tipul B (forma viscerală sau cronică) se caracterizează prin debut tardiv și afectarea difuză a organelor interne. Afectarea sistemului nervos nu este caracteristică.

Tipul C (forma subacută sau juvenilă) se caracterizează printr-o afectare neurologică lent progresivă, hepatosplenomegalie, anemie, convulsii și tulburări cerebeloase.

Mod de transmitere: autozomal-recesiv. Gena sfingomielinazei este localizată pe cromozomul 11p15.4-p15.1

Diagnostic diferențial: GM2-gangliozidoza, tipul I; GM1-gangliozidoza, tipul I; boala Gaucher.

➤ **Sindromul Noonan** (sinonim: **fenotip caracteristic pentru sindromul Turner cu cariotip normal**)

Pentru prima dată, sindromul a fost descris de Jacqueline Noonan în 1963.

Criterii minime de diagnostic: plice alatae pe gât, anomalii ale cutiei toracice, criptorhidie, malformații congenitale de dezvoltare a camerelor drepte ale cordului.

Manifestări clinice caracteristice: dismorfism craniofacial specific: hipertelorism (84%), epicantus (51%), fante palpebrale oblice antimon-goloide (83%), ptoză palpebrală (66%), micrognatie (69%), urechi jos inserate (62%), palatin înalt, dehiscența frenului limbii. Gâtul este scurt și gros, deformare a cutiei toracice, hipertelorismul mameloanelor.

Sunt caracteristice: talia joasă (72%), deformarea valgus a articulațiilor cotului (86%), uneori se asociază cu deformarea neînsemnată a articulațiilor mâinii și ale picioarelor; cifoscolioză, anomalii ale coloanei vertebrale. Posibil edem periferic limfatic (37%), rareori – piele hiperelastică, cicatrici cheloase. În 55% cazuri se constată malformații congenitale de cord și ale vaselor de calibru mare; stenoza art. pulmonare, conduct arterial deschis, defecte septale, tetrada Fallo. În aproximativ 80% cazuri este afectată jumătatea dreaptă a cordului; este descrisă hipertrofia ventriculului stâng și a septului interventricular. La 27% din pacienți se constată malformații congenitale în sistemul urogenital (uropatie obstructivă, hidronefroza, bazinet dublu, hipoplazia rinichilor). Hirsutismul este caracteristic. Funcția glandelor sexuale variază de la agonadism total până la păstrarea fertilității. La femei se poate constata atât ciclul menstrual normal, cât și amenoree primară sau secundară. Se atestă criptorhidie uni- sau bilaterală. Fertilitatea este păstrată. Masculinizarea în perioada pubertară decurge normal.

Mod de transmitere: A-D.

Diagnostic diferențial: lentigo multiplu; anomalia Klipel-Feil; sindromul monosomiei X; sindromul Aarskog.

➤ **Sindromul Prader-Willi**

A fost descris pentru prima dată de A. Prader și H. Willi în anul 1956.

Criterii minime de diagnostic: hipotonie musculară, hipogonadism, obezitate, retard mintal, acromicrie.

Manifestări clinice caracteristice. Copiii cu sindromul Prader-Willi, de regulă, se nasc la termen cu o hipotrofie slab exprimată. Se deosebesc două faze ale sindromului dat.

Prima fază se caracterizează printr-o hipotonie musculară evidentă până la atonie, micșorarea reflexelor (osteotendinoase, de sugere, de înghițire, reflexul Moro), ceea ce face dificilă alimentația copilului, hipodinamie, tendință către hipotermie.

Faza a doua a bolii apare peste câteva săptămâni sau luni, manifestându-se prin polifagie. Pacienții în permanență au senzația de foame, pot să mănânce continuu și caută mereu alimente. Ca urmare, se dezvoltă obezitatea cu distribuția țesutului adipos pe torace, în regiunile proximale ale membrelor. Măinile și picioarele sunt disproporțional de mici (acromicrie). Treptat, hipotonia se micșorează. Se constată hipoplazia penisului, criptorhidism, iar la fete – hipoplazia labiilor mari; la femei se constată amenoreea, în 50% din cazuri – hipoplazia uterului. Talia, de regulă, este normală, dezvoltarea intelectuală are loc cu întârziere (IQ între 20 și 90). Vorbirea este dificilă, vocabularul e sărac. Pacienții sunt binevoitori, cu o inițiativă slabă, greu își controlează emoțiile, prezintă labilitate psihoemoțională.

Printre alte manifestări clinice se constată: microcefalie, palatin înalt și arcuit, microdontie, defecte ale smalțului dentar, carie, mucoasa cavității bucale uscată, hipoplazia cartilajului pavilioanelor urechii, scolioză, mezobrahifalangie, sindactilie, clinodactilie, pliul simian, tulburări de coordonare, convulsii, strabism, precum și diabet zaharat. Unii pacienți prezintă o hipopigmentare a pielii, părului și irisului.

Distribuția pe sexe: M1 : F1.

Mod de transmitere: necunoscut. La majoritatea pacienților cu sindromul Prader-Willi se constată deleția 15g11-g13 de cauză paternă sau disomia maternă a cromozomului 15.

Diagnostic diferențial: sindromul Bardet-Biedl, distrofia adipozogenitală, miopia congenitală, amiotrofia spinală congenitală, sindromul Alström.

➤ **Sindromul Silver-Russell**

A fost descris în anul 1953 de către H. Silver, iar în anul 1954 – de A. Russell.

Criterii minime de diagnostic: întârziere în dezvoltarea fizică de la naștere, asimetria scheletului, clinodactilia degetului V la mâini, tulburări de dezvoltare a organelor genitale.

Manifestări clinice caracteristice. Întârzierea în dezvoltarea fizică se manifestă încă din perioada prenatală. Reținerea în greutatea corporală este mai pronunțată, comparativ cu reținerea în creșterea taliei. Asimetria scheletului variază (60%), se constată o întârziere a dezvoltării osoase și închiderea târzie a fontanelei mari, clinodactilie a degetului V la mâini, sindactilie parțială a degetelor II-III. Se constată dismorfism craniofacial, pseudohidrocefalie, facies triunghiular, microstomie, buze subțiri cu colțurile gurii lăsate în jos. Uneori se atestă sclere albastre și ptoză palpebrală. Pe piele se pot constata pete hiperpigmentate, cu dimensiunile de la 1 cm până la 30 cm. În perioada prepubertară, în funcție de sex feminin/masculin, în sânge și urină se constată majorarea nivelului de gonadotropine.

Intelectul, de regulă, este păstrat. Frecvent se constată afectarea sistemului urogenital, criptorhidism și hipospadie. Asimetria membrelor și a coloanei vertebrale poate duce la tulburări de mers. Deficitul hormonului de creștere se constată doar în unele cazuri și nu este cauza principală a întârzierii în creștere.

Mod de transmitere: nu este cunoscut, majoritatea cazurilor sunt sporadice. Se presupune modul de transmitere autozomal-dominant sau cel autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: hemihipertrofia, neurofibromatoza, displazia fibroasă poliostotică.

➤ **Rahitismul rezistent la vitamina D**

Criterii minime de diagnostic: manifestări clinice și radiologice de rahitism, hipocalcemie și majorarea cantității de fosfatază alcalină în sânge, creșterea cantității de vitamină D de 10-100 de ori.

Manifestări clinice caracteristice. Evoluția bolii este asemănătoare cu cea a rahitismului cauzat de deficitul de vitamină D. Manifestările clinice apar, de regulă, până la vârsta de doi ani. Se constată hipostatura și retardul motor, hipotonia musculară, slăbiciunea musculară.

Sunt posibile fracturi patologice, convulsii și tetanie. Se constată hipofosfatemia, normo- sau hipocalciemia. Micșorarea nivelului de 25-dihidroxicolecalciferol duce la tulburări ale metabolismului fosfocalcic în pofida unei administrări normale a dozelor de vitamină D.

Mod de transmitere: X linkat dominant sau autozomal-recesiv.

Diagnostic diferențial: rahitismul, hipofosfatemia, rahitismul renal.

➤ **Sindromul Rett**

Pentru prima dată a fost descris de A. Rett în anul 1966.

Criterii minime de diagnostic: convulsii, mișcări stereotipe ale mâinilor (spălatul pe mâini, frecatul palmelor, bătutul palmelor, sucitul degetelor), autism, ataxie.

Manifestări clinice caracteristice. Dezvoltarea psihomotorie în primii 1,5–2 ani de viață este aparent normală sau ușor întârziată. După această perioadă urmează o regresie severă a achizițiilor motorii și a limbajului dobândit.

Semne clinice importante:

- Pierderea utilizării voluntare a mâinilor, înlocuită cu mișcări stereotipe, continue.
- Ataxie și apraxie, afectând coordonarea motorie și gestualitatea.
- Tulburări de mers: mers rigid, nesigur sau pierderea completă a capacității de deplasare.
- Convulsii în 80% din cazuri, frecvent rezistente la tratamentul anticonvulsivant.

- Dezvoltarea progresivă a demenței și a autismului, cu izolare socială, pierderea contactului vizual și a reacțiilor la stimuli.
- Apariția paraparezei spastice, hipotonie axială însoțită de hiper-reflexie la nivelul membrelor.
- Tulburări respiratorii: apnee, hiperventilație, respirație neregulată, mai ales în stare de veghe.
- Tulburări trofice: încetinirea creșterii perimetrului cranian (microcefalie dobândită), hipotrofie statural-ponderală.

Semne neurologice asociate: epilepsie polimorfă, tulburări autonome (cianoze, tulburări de ritm cardiac, de reglare a temperaturii corpului), tulburări de somn.

Distribuția pe sexe: predominant la sexul feminin ($M < F$). Cazurile la băieți sunt rare și, în general, letale in utero sau în perioada neonatală (datorită hemizigoției pentru cromozomul X).

Mod de transmitere. Se presupune un model X-linkat dominant, cu letalitate pentru fetele hemizigoți de sex masculin. Majoritatea cazurilor sunt determinate de mutații de novo ale genei MECP2 (Methyl-CpG-binding protein 2), localizată pe cromozomul Xq28.

Diagnostic paraclinic:

- Examinare genetică moleculară pentru identificarea mutațiilor în gena MECP2 (prezentă în peste 95% din cazurile tipice).
- EEG: descărcări epileptiforme, activitate dezorganizată.
- RMN cerebrală: poate evidenția atrofia cerebrală și cerebeloasă difuză.

Evoluție. Boala are o evoluție cronică progresivă, cu faze distincte de regresie neurologică și stabilizare parțială în stadiile tardive. Speranța de viață este variabilă, însă unele paciente pot supraviețui până la vârsta adultă.

Diagnostic diferențial: leucodistrofia metacromatică, sindromul Angelman, autismul infantil primar, tulburările metabolice rare (de ex., deficitul de creatinfosfokinază).

➤ **Sindromul Rubinstein-Taybi** (sinonim: **sindromul degetului I lat la mâini și picioare, faciesului specific și retardului mintal**)

Descris pentru prima dată de J. Rubinstein și H. Taybi în anul 1963.

Criterii minime de diagnostic: retard mintal progresiv, falangele distale late la degetele mari ale mâinilor și picioarelor, facies caracteristic, retard în creștere și în dezvoltarea osoasă, microcefalie, criptorhidie.

Manifestări clinice caracteristice. În 94% din cazuri se constată hipostatură, dezvoltarea oaselor rămâne evident în urmă de vârsta din pașaport (94%), se atestă retard mintal (100%), de obicei sever, retard în dezvoltarea motorie și cognitiv-verbală. Anomaliile craniofaciale includ: microcefalie, fontanelă mare și care se închide cu întârziere, frunte proeminentă, cu creșterea joasă a părului, spâncene groase și ridicate, ochi antimongoloizi, rădăcina nasului lată, gene lungi, ptoză, hipertelorism, hipoplazia aripilor nazale, buză superioară subțire, retrognatism, grimasă ce se aseamănă cu un zâmbet, palatin înalt și arcuit, uneori dehiscență labiopalatină. De asemenea, se pot constata: anomalii de erupere și poziție dentară, hipodontie, dinți supranumerari, strabism convergent, pavilioanele urechilor deformate, falanga distală a degetului mare la mâini și picioare mai scurtă și lată, rareori polidactilie, lordoză, cifoză, scolioză, anomalii toracice și costale, hirsutism, modificări ale dermatoglicii. Se pot constata malformații viscerale: defecte de sept interatrial și interven-tricular, aplazie renală unilaterală, hidronefroză, pieloectazie sau stenoza ureterelor, criptorhidie, agenezia corpului calos.

Incidența populațională: de la 1:25.000 până la 1:30.000.

Mod de transmitere: autozomal-dominant. Gena este localizată pe cromozomul 16p13.3.

Diagnostic diferențial: brahidactilia, tipul D; acrocefalosindactilia, tipul VII.

➤ Sindromul Waardenburg

Acest sindrom a fost descris în anul 1951 de P. Waardenburg.

Criterii minime de diagnostic: telecantus, albinism parțial, surditate.

Manifestări clinice caracteristice: telecantus (99%), rădăcina nasului lată și proeminentă (75%), sprâncene concrescute (50%), heterocromia corneei (45%), surditate neurosenzorială ca rezultat al hipoplaziei organului Corti (20%), depigmentarea izolată a unei porțiuni din firele de păr în regiunea frontală (17-45%), regiuni de depigmentare a pielii și a fundului de ochi. Uneori se constată ptoză, prognatism, dehiscența pala-

tinului sau palatin înalt, deformații scheletice neînsemnate și MC de cord. Este descrisă corelarea sindromului Waardenburg cu boala Hirschsprung.

Incidența populațională: 1: 4.000.

Mod de transmitere: autozomal-dominant cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă. Gena este localizată pe 2q37.

Diagnostic diferențial: albinismul oculocutanat fără surditate, albinismul oculocutanat cu surditate.

Concluzii

1. Sindroamele genetice reprezintă entități clinice complexe, determinate de anomalii cromozomiale, mutații genetice sau alterări ale expresiei genelor, care afectează simultan mai multe organe și sisteme.
2. Diagnosticul timpuriu și corect al sindroamelor genetice este esențial pentru managementul medical, prognostic și consilierea genetică a familiilor afectate.
3. Tehnologiile moderne, precum FISH, MLPA, array CGH, secvențierea genetică (NGS), permit identificarea anomaliilor genetice invizibile prin metodele clasice, crescând semnificativ rata de diagnostic.
4. Sindroamele genetice au un impact medico-social major, generând morbiditate ridicată, dizabilități și necesitatea unui management multidisciplinar pe termen lung.
5. Consilierea genetică este parte integrantă a îngrijirii pacientului cu sindrom genetic, oferind informații despre prognostic, riscul de recurență și posibilitățile de prevenție.

Subiecte de control:

1. Definiți sindromul genetic și exemplificați.
2. Care sunt metodele moderne utilizate în diagnosticul sindroamelor genetice?
3. Explicați importanța consilierii genetice în sindroamele genetice.
4. Descrieți manifestările clinice ale sindromului Rett și mecanismul genetic implicat.
5. Ce semnificație clinică are mozaicismul în sindroamele genetice?

METODE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL BOLILOR GENETICE

4.1. Testarea genetică a bolilor genetice

Bolile genetice reprezintă o grupă eterogenă de afecțiuni cauzate de mutații în materialul genetic, fie la nivelul unei singure gene (monogenice), fie prin anomalii cromozomiale sau dezechilibre poligenice. În ultimii ani, progresele în domeniul geneticii moleculare, bioinformaticii și terapiei genice au revoluționat diagnosticul și tratamentul acestor boli, oferindu-le pacienților șanse mai mari de identificare timpurie, prevenție și tratament personalizat.

Metode contemporane de diagnostic

1. Diagnosticul molecular

a) Secvențierea ADN

- Secvențierea Sanger: metoda clasică utilizată pentru confirmarea mutațiilor cunoscute.
- Next Generation Sequencing (NGS)/secvențierea de nouă generație:
 - exomul (Whole Exome Sequencing, WES / secvențierea întregului exom) analizează toate secvențele codante ale genomului;
 - genomul complet (Whole Genome Sequencing, WGS / secvențierea întregului genom) analizează întreg ADN-ul, inclusiv regiunile necodante.
- Paneluri genetice țintite – secvențierea simultană a mai multor gene implicate într-un anumit sindrom sau boală.

b) PCR (*reacția de polimerizare în lanț*), folosită pentru detectarea mutațiilor punctiforme, delețiilor sau duplicărilor specifice.

c) MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification / amplificarea sondei dependentă de ligatura multiplexă*), care permite identificarea delețiilor sau duplicărilor la nivelul mai multor exoni sau gene.

2. Diagnosticul citogenetic

a) Cariotiparea clasică

- Evidențiază anomaliile cromozomiale numerice sau structurale (de ex., trisomia 21).

b) *FISH (Fluorescence In Situ Hybridization / hibridizarea fluorescentă in situ)*, care detectează microdeleții, translocații sau anomalii cromozomiale subtile.

c) *array CGH (Comparative Genomic Hybridization / cariotipul molecular)*, ce analizează întregul genom pentru identificarea variațiilor de număr de copii (CNV – Copy Number Variants), utile în sindroamele de microdeleție sau microduplicare.

3. Testarea epigenetică

- Analiza metilării ADN-ului (de ex., sindromul Prader-Willi sau Angelman).
- Teste pentru imprinting genomic.

4. Testarea prenatală și postnatală

a) Diagnosticul prenatal

- Amniocenteza, biopsia de vilozități coriale, cordocenteza.
- NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing / testare prenatală neinvazivă) – analiză ADN-ului fetal din sângele matern.

b) Diagnosticul postnatal

- Teste de screening neonatal pentru boli genetice metabolice, endocrine sau hemoglobinopatii.

4.2. Principii de tratament al bolilor genetice

1. Terapia genică

- CRISPR-Cas9 – editarea precisă a genelor defecte.
 - Terapie cu vectori virali (Adeno-Associated Viruses – AAV, lentivirusuri) – introducerea genei sănătoase în celulele-țintă.
- Exemple: terapia genică pentru atrofia musculară spinală (SMA), hemofilia A.

2. Terapia moleculară personalizată

- Inhibitori moleculari specifici: de ex., ivacaftor pentru fibroza chistică (mut. G551D).

- Terapie cu ARN: Antisense oligonucleotides (ASO) / oligonucleotide antisens, de ex., nusinersen pentru SMA.

3. *Terapia de substituție enzimatică* (Enzyme Replacement Therapy – ERT)

- Administrarea enzimelor lipsă sau deficitare (de ex., în boala Gaucher, boala Fabry).

4. *Terapia celulară*

- Transplantul de celule stem hematopoietice pentru bolile genetice ale sângelui (de ex., talasemie majoră).
- Terapie celulară CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T Cell) pentru cancerile cu substrat genetic.

5. *Consilierea genetică*

- Este esențială pentru interpretarea rezultatelor, estimarea riscului de recurență și luarea deciziilor privind reproducerea.
- Sprijină pacientul și familia acestuia în adaptarea la boala genetică.

6. *Alte intervenții terapeutice*

- Diete speciale pentru boli metabolice (de ex., fenilcetonurie).
- Reabilitare neuropsihomotorie pentru bolile genetice cu afectare neurologică.
- Managementul complicațiilor și tratamente suportive.

Progresele în diagnosticul și tratamentul bolilor genetice au transformat fundamental abordarea acestor afecțiuni. Identificarea rapidă și precisă a mutațiilor, corectarea genetică și terapiile personalizate deschid noi perspective de tratament, uneori chiar curativ. Totodată, aceste metode impun o colaborare strânsă între specialiștii în genetică, clinicieni, bioinformaticieni și eticieni pentru a asigura aplicarea lor responsabilă și eficientă.

Concluzii

1. Progresele tehnologice în genetică au permis diagnosticul timpuriu și precis al unui spectru larg de boli genetice – de la mutații punctiforme până la anomalii cromozomiale complexe.

2. Metodele moleculare moderne (NGS, CRISPR, terapia cu ARN) oferă nu doar posibilitatea de diagnosticare, ci și tratamente personalizate, unele dintre ele curative.

3. Diagnosticul prenatal și screeningul neonatal sunt instrumente esențiale în prevenția complicațiilor severe, prin identificarea timpurie a bolilor genetice.

4. Terapia genică și terapia enzimatică de substituție deschid noi perspective în tratamentul bolilor genetice rare, transformând afecțiunile altădată incurabile în boli controlabile.

5. Consilierea genetică este o componentă esențială a managementului pacientului, ajutând la înțelegerea riscurilor, a opțiunilor terapeutice și a implicațiilor etice.

Subiecte de control

1. Definiți ce înseamnă *diagnostic molecular* și enumerați două metode utilizate.
2. Ce diferență există între WES și WGS?
3. Explicați rolul metodei MLPA în diagnosticul bolilor genetice.
4. Ce presupune testul NIPT și în ce situații se recomandă?
5. Numiți două exemple de terapie genică aplicată în practica medicală.
6. Care este rolul tehnologiei CRISPR-Cas9 în tratamentul bolilor genetice?
7. De ce este importantă consilierea genetică pentru pacient și familia acestuia?
8. Enumerați două boli genetice în care se aplică terapia moleculară personalizată.

TESTE

1. **CS.** Identificați cea mai răspândită patologie cromozomială în populația umană.
- A. Trisomia 13;
 - B. Trisomia 21;
 - C. Trisomia 18;
 - D. Monosomia 21;
 - E. Polisomia X.

ANSWER: B

2. **CS.** Selectați patologia ce poate fi diagnosticată prin metoda molecular-genetică.
- A. Fibroza chistică;
 - B. Sindromul Turner;
 - C. Rinichi dubli;
 - D. Pneumonia cronică;
 - E. Sindromul „țipăt de pisică”.

ANSWER: A

3. **CS.** Selectați factorul care influențează cel mai mult frecvența nașterii copiilor cu sindrom Down:
- A. Naționalitatea;
 - B. Vârsta mamei;
 - C. Vârsta tatei;
 - D. Apartenența rasială;
 - E. Consangvinitatea.

ANSWER: B

4. **CS.** Identificați noțiunea de *amniocenteză*.
- A. Puncționarea cordonului ombilical sub ghidaj ecografic cu prelevarea sângelui fetal.
 - B. Puncționarea sacului amniotic sub ghidaj ecografic cu prelevarea lichidului amniotic.
 - C. Prelevarea vilozităților coriale sub ghidaj ecografic.

- D. Biopsia placentei sub ghidaj ecografic cu prelevarea țesutului trofoblastic (vilozități coriale).
- E. Examinarea fătului cu ajutorul fibroscopului elastic introdus în cavitatea amniotică.

ANSWER: B

5. CS. Identificați cu ce se corelează întotdeauna numărul de corpusculi Barr.

- A. Numărul gonozomilor din celulele organismului.
- B. Numărul total de cromozomi.
- C. Numărul total de autozomi.
- D. Numărul de cromozomi X din celulă;
- E. Numărul de cromozomi Y din celulă.

ANSWER: D

6. CS. Identificați care din cariotipurile prezentate corespund sindromului Klinefelter.

- A. 46,XY/45,X;
- B. 47,XXY;
- C. 48,XXXX;
- D. 45,X;
- E. 47,XY.

ANSWER: B

7. CS. Selectați patologiile, diagnosticul cărora este posibil în stadiul preclinic prin metode de screening.

- A. Neurofibromatoza.
- B. Boala Alzheimer.
- C. Hipotiroidismul congenital.
- D. Homocistinuria.
- E. Poliploidia.

ANSWER: C

8. CS. Selectați modul de transmitere a miodistrofiei Duchenne.

- A. Autozomal-dominant.
- B. Autozomal-recesiv.
- C. X-linkat recesiv.
- D. X-linkat dominant.
- E. Toate tipurile.

ANSWER: C

9. CS. Fetița nou-născută are următoarele semne clinice: edem limfatic periferic al extremităților inferioare, pliu cutanat pe gât, murmur sistolic la vârful inimii. Selectați diagnosticul posibil.

- A. Sindromul Down;
- B. Agenezie renală;
- C. Monosomie X;
- D. Sindromul Patau;
- E. Fetopatie diabetică.

ANSWER: C

10. CS. Identificați metoda precisă de diagnostic al patologiei cromozomiale.

- A. Metoda molecular-genetică;
- B. Metoda dermatoglică;
- C. Metoda citogenetică;
- D. Metoda biochimică;
- E. Metoda imunologică.

ANSWER: C

11. CM. Selectați indicațiile clinice pentru analiza cromatinei sexuale.

- A. Amenoreea primară;
- B. Bărbat steril cu hipogonadism;
- C. Convulsii, hipertonus muscular;
- D. Ambiguitate sexuală a nou-născutului;
- E. Fetiță nou-născută cu limfedeme ale extremităților.

ANSWER: A, B, D, E

12. CM. Selectați indicațiile pentru diagnosticul prenatal citogenetic.

- A. Mama este purtătoare a genei hemofiliei A.
- B. Vârsta mamei este de 38 de ani.
- C. Tatăl este bolnav de fenilcetonurie.
- D. Cuplul are avorturi spontane repetate.
- E. La făt s-au depistat chisturi în plexul coroid.

ANSWER: B, D, E

13. CM. Selectați stările care pot fi diagnosticate intrauterin prin ultrasonografie.

- A. Hernie spinocerebrală;
- B. Gastroschizis;
- C. Malformație congenitală de cord;
- D. Sindromul Marfan;
- E. Neurofibromatoză.

ANSWER: A, B, C

14. CM. Selectați patologiiile care se referă la cele multifactoriale.

- A. Boala ischemică a inimii;
- B. Sindromul Marfan;
- C. Despicătura palatină;
- D. Sindromul Down;
- E. Astmul bronșic.

ANSWER: A, C, E

15. CM. Identificați prin ce se caracterizează patologiiile ereditare.

- A. Caracter familial;
- B. Evoluție cronică;
- C. Evoluție progredientă;
- D. Afectarea unui sistem;
- E. Rezistență la tratamentul tradițional.

ANSWER: A, B, C, E

16. CM. Selectați metodele neinvazive folosite în diagnosticul prenatal al patologiei ereditare.

- A. Fetoscopia;
- B. Cordonocenteza;
- C. Biopsia de corion;
- D. Analiza alfa-fetoproteinei serice;
- E. Examenul ultrasonografic.

ANSWER: D, E

17. CM. Selectați patologiile genetice care decurg cu hipostatură.

- A. Acondroplazia;
- B. Sindromul Turner;
- C. Sindromul Prader-Willi;
- D. Sindromul Marfan;
- E. Fenilcetonuria.

ANSWER: A, B

18. CM. Selectați simptomele caracteristice pentru sindromul Turner.

- A. Talie mică;
- B. Limfedem periferic al membrelor inferioare la nou-născut;
- C. Hernie craniocerebrală;
- D. Polichistoză renală;
- E. Amenoree primară.

ANSWER: A, B, E

19. CM. Selectați simptomele caracteristice pentru sindromul Alport.

- A. Nefrită hematurică;
- B. Absența dezvoltării caracteristicilor sexuale secundare;
- C. Azoospermia;
- D. Retard mintal;
- E. Surditate.

ANSWER: A, E

20. CM. Identificați afirmațiile ce caracterizează translocația robertsoniană echilibrată.

- A. Purtătorii sunt clinic sănătoși.
- B. Poate fi implicat orice cromozom.
- C. Există un risc sporit de anomalii congenitale la urmași.
- D. Persoanele sănătoase au cariotip din 46 de cromozomi cu translocație.
- E. Avorturi spontane repetate și nașterea unui copil mort.

ANSWER: A, C, E

21. CM. Selectați caracteristicile patologiilor cromozomiale.

- A. Prezența caracterelor multiple de dismorfogeneză;
- B. Prezența anomaliilor congenitale de dezvoltare;
- C. Retard mintal;
- D. Miros neobișnuit al urinei;
- E. Hipoplazie prenatală.

ANSWER: A B, C, E

22. CM. Selectați patologia care se caracterizează prin statură înaltă.

- A. Sindromul Down;
- B. Trisomia 18;
- C. Sindromul Klinefelter;
- D. Sindromul Marfan;
- E. Sindromul Turner.

ANSWER: C, D

23. CM. Selectați patologiile care se caracterizează prin retardare mintală pronunțată.

- A. Sindromul Down;
- B. Hemofilia A;
- C. Sindromul X fragil;
- D. Fenilcetonuria depistată tardiv;
- E. Sindromul „țipăt de pisică”.

ANSWER: A, C, D, E

24. CM. Identificați patologiile ereditare ce se supun corecției prin administrarea dietelor speciale.

- A. Neurofibromatoza;
- B. Boala celiacă;
- C. Fenilcetonuria;
- D. Galactozemia;
- E. Sindromul X fragil.

ANSWER: B, C, D

25. CM. Selectați manifestările clinice în sindromul Marfan.

- A. Scheletice;
- B. Pulmonare;
- C. Cardiovasculare;
- D. Intestinale;
- E. Oculare.

ANSWER: A, C, E

26. CM. Selectați simptomele caracteristice pentru sindromul „țipăt de pisică”.

- A. Hernie spinocerebrală;
- B. Țipăt care amintește plânsul de pisică;
- C. Sindrom convulsiv;
- D. Hipertelorism;
- E. Față ovală a nou-născutului.

ANSWER: B, C, D

27. CM. Identificați dismorfiiile craniofaciale, caracteristice pentru sindromul Down:

- A. Fante palpebrale mongoloide;
- B. Hipertelorism;
- C. Macroglosie;
- D. Occiput aplatizat;
- E. Anoftalmie.

ANSWER: A, B, C, D

Bibliografie selectivă

1. Adrian Georgescu, Ioana-Alina Anca. *Compendiu de pediatrie*. București: Editura All, 2010. 928 p.
2. Bembea M. *Genetică medicală și clinică*. Oradea: Editura Universității, 2001. 239 p.
3. *Biologia moleculară. Elaborări metodice. / Молекулярная биология. Методические указания. / Molecular biology. Exercise book*. Capcelea S., Perciuleac L., Cemortan I.
4. C. Loban. *Boli ereditare la copil*. Chișinău: Editura Lumina, 2006.
5. Cemortan I., Capcelea S., Țaranov L., Amoașii D. *Curs de biologie moleculară*. 2000.
6. Covic M. *Genetica medicală*. Iași, 2010. 478 p.
7. Eugen Ciofu. *Esențialul în pediatrie*, ed. II. București: Editura Amaltea, 2005.
8. Gorduza E.V. *Compendiu de genetică umană și medicală*. Iași: Tehnoprogres, 2007. 437 p.
9. Groppa St., Zota E., Sacară V. *Distrofiile musculare progresive*. Chișinău, 2004. 186 p.
10. Groppa St., Gavriliuc A., Coropceanu D. *Fenilcetonuria*. Chișinău, 2006. 148 p.
11. Groppa St. *Heredodegenerescente progresive cerebrale*. Chișinău, 2006. 210 p.
12. Maximilian C., Ioan D.M. *Genetica medicală*. București: Editura Medicală, 1986. 521 p.
13. N. Revenco, M. Rudi, V. Țurea et al. *Pediatrie: manual*. USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: Tipogr. „Nova-Imprim”, 2014. 626 p.
14. Sprincean M. *Bolile genetice*. Elaborare metodică. Chișinău, 2013. 70 p.
15. Sprincean M. *Consultul medico-genetic și diagnosticul prenatal în contextul geneticii medicale*. Elaborare metodică. Chișinău, 2013. 41 p.
16. Sprincean M. Patologiile genetice în contextul geneticii medicale. In: *Pediatrie*. Chișinău, 2014, pp. 118-156.
17. Stratulat P., Moșin V., Strătilă M., Barbova N., Sprincean M. et al. *Malformațiile congenitale*. Chișinău, 2011. 128 p.
18. Ștemberg M., Barbova N., Samohvalova E., Sagaidac I. *Strategia geneticii medicale în obstetrică*. Chișinău, 2013. 116 p.
19. William W. Hay. *Current diagnosis and treatment pediatrics*. 20 th edition, 2010.
20. Бочков Н.П. *Клиническая генетика*. Москва, 2006. 480 с.
21. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. *Генетика в практике педиатра*. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Феникс, 2009. 288 с.

22. Джонс К. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смуту*. Атлас-справочник. Пер с англ. Москва, 2011. 1024 с.
23. Козлова С., Демикова Н., Семанова Е., Блинникова О. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. Атлас-справочник. Изд 2-е дополн. Москва: Практика, 1996. 416 с.
24. *Основы пренатальной диагностики*. Под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. Москва: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002. 184 с.
25. *Планирование семьи и репродуктивное здоровье*. Под ред. Е.В. Гладун и В.Н. Мошин. Кишинэу, 2002.
26. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней*. Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 416 с.
27. Materialele prelegerilor publicate pe site-ul www.biologiemoleculara.usmf.md
28. Suport de curs la genetica medicală, publicat pe site-ul www.biologiemoleculara.usmf.md
29. <http://genetica.meduniver.com/>
30. <http://www.scientific.ru/journal/>
31. <http://sifxpert.net/glava-13/page/29/>
32. <http://www.medscape.org/viewarticle/744153>
33. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/505/4295/>
34. <http://medicalplanet.su/Patfiz/59.html>